Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie (WE 10)
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Oeser)

Abteilung für Nuklearmedizin; Physik/Strahlenschutz (Biophysik)

Strahlenexposition des Patienten durch Radiopharmaka – Grenzen der Genauigkeit von Dosisberechnungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Detlev Roedler
aus Schmograu

1977

Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie (WE 10)
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Oeser)

Abteilung für Nuklearmedizin; Physik/Strahlenschutz (Biophysik)

Strahlenexposition des Patienten durch Radiopharmaka – Grenzen der Genauigkeit von Dosisberechnungen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Detlev Roedler
aus Schmograu

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Prof.Dr.A.Kaul

Korreferent: Prof.Dr.Dr.U.Hegel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am 31.10.1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549616_0065

Inhaltsverzeichnis

	Einleitung	5
1	Übersicht über die für Dosisberechnungen verwendeten Modelle und Näherungen	7
2	Diskussion der für Dosisberechnungen verwendeten Modelle und Näherungen	11
2.1	Physikalisch-mathematische Dosismodelle	11
2.1.1	Nicht-durchdringende Strahlung	11
2.1.2	Durchdringende Strahlung — Konzept des absorbierten Bruchteils	12
2.1.2.1	Das Standardphantom	19
2.1.2.2	Anpassung des Standardphantoms	19
2.2	Applizierte Aktivität	27
2.3	Kernphysikalische Daten des Radionuklids	27
2.4	Qualität des Radiopharmakons	28
2.5	Biokinetische Daten	31
2.5.1	Formale Beschreibung	31
2.5.2	Ermittlung biokinetischer Daten	32
3	Versuch einer Quantifizierung der Unsicherheit von Dosiswerten	36
3.1	Physikalisch-mathematische Dosismodelle	37
3.1.1	Absorbierte Bruchteile für das Phantom des Standardmenschen	37
3.1.2	Dosis als Funktion von Konstitution und Alter	43
3.1.3	Dosiswerte für ein Radiopharmakon mit bekannten biokinetischen Daten	56
3.1.4	Verifizierung errechneter absorbierter Bruchteile durch Messungen am Patienten und am Phantom	70
3.2	Applizierte Aktivität	72
3.3	Kernphysikalische Daten des Radionuklids	74

3.4	Qualität des Radiopharmakons	75
3.5	Biokinetische Daten	77
3.5.1	Tierexperimentelle Untersuchungen	77
3.5.2	Messungen an Patientenkollektiven	86
3.5.3	Meßzeitraum	91
4	Kombination der verschiedenen Einzelfehler und Diskussion der möglichen Fehlerbreite bei Dosisberechnungen	105
4.1	Beispiel: ^{75}Se-Selenmethionin	106
4.2	Diskussion der am Beispiel des ^{75}Se-Selenmethionin gewonnenen Ergebnisse	111
4.3	Beispiel: ^{67}Ga-Citrat	113
4.4	Vergleich von Dosiswerten	114
5	Zusammenfassung und Diskussion	118
	Literatur	126

Einleitung

Nuklearmedizinische Methoden haben zu einer Bereicherung der medizinischen Diagnostik und Therapie beigetragen. Ihre diagnostische Bedeutung beruht auf der Möglichkeit, den zeitlichen und räumlichen Verlauf der Verteilung geeigneter Substanzen in Organen oder Organsystemen eines Patienten durch externe Messung zu verfolgen und daraus Aussagen über die Funktion der betroffenen biologischen Strukturen zu gewinnen.

Die Information über den Verlauf der Verteilung der verabfolgten Substanzen im Patienten wird nach außen vermittelt durch γ-Quanten, emittiert von geeigneten Radionukliden, mit denen diese Substanzen markiert sind ("Radiodiagnostika"). Die Eignung eines solchen Radionuklids bezieht sich unter anderem auf die von ihm emittierte Strahlung: Sie soll eine optimale Messung bei möglichst geringer Strahlenexposition des Patienten ermöglichen.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer Quantifizierung dieser Strahlenexposition, deren Kenntnis der Arzt zur Abwägung der erwarteten diagnostischen Aussagekraft gegen mögliche Strahlenfolgen sowie zur Erfüllung der Aufzeichnungspflicht nach § 43 Abs.1 der Strahlenschutzverordnung benötigt: Er hat nämlich Aufzeichnungen anzufertigen, aus denen "die dem Patienten verabfolgten Radionuklide nach Art, chemischer Zusammensetzung, Applikationsform, Aktivität und, soweit dies möglich ist, die Körperdosen hervorgehen, die der Patient erhalten hat". Außerdem ist bei Anwendung radioaktiver Stoffe in der medizinischen Forschung nach § 41 Abs.5 der Strahlenschutzverordnung dafür zu sorgen, daß "die kritische Organdosis sowie die Ganzkörperdosis, Gonadendosis und Knochenmarkdosis durch geeignete Verfahren überwacht werden...".

In einer Zeit, in der zivilisationsbedingte Umwelteinflüsse kritisch untersucht werden und in der sich die Anzahl nuklearmedizinischer Untersuchungen etwa alle drei bis vier Jahre verdoppelt, stellt sich natürlich auch die Frage nach der nuklearmedizinisch

bedingten Strahlenexposition der Allgemeinheit, die durch die Begriffe der somatisch bzw. genetisch signifikanten Dosis beschrieben werden kann. Auch zur Beantwortung dieser Frage ist die Kenntnis der Strahlenexposition des einzelnen Patienten eine notwendige Voraussetzung.

Vergleicht man nun aus der Literatur verfügbare Werte der Energiedosis in einem Organ für ein und dasselbe Radiopharmakon, so stößt man auf eine beträchtliche Streubreite solcher Werte, die durchaus zwei Größenordnungen betragen kann. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der Tatsache, daß die Energiedosis in einem Organ kaum einer direkten Messung zugänglich ist, sondern nur für stark vereinfachte Modelle zu berechnen ist, in die eine Reihe von Größen eingebracht werden muß, die ihrerseits wieder mit einer teilweise erheblichen Unsicherheit behaftet sind.

Daraus ergibt sich die Fragestellung: Wie zuverlässig sind Werte der Organdosis, die unter Verwendung der zur Zeit verfügbaren Eingabedaten berechnet werden? Zur Beantwortung dieser Frage müssen zunächst die Modelle und Daten analysiert werden, die in die Dosisberechnungen eingehen. Aus einer kritischen Sichtung der Güte dieser Modelle und Daten soll schließlich eine Aussage über die Zuverlässigkeit von Dosiswerten abgeleitet werden.

1 Übersicht über die für Dosisberechnungen verwendeten Modelle und Näherungen

Bei der Auswahl eines Modells bzw. einer Näherung ist ein Kompromiß zu schließen zwischen möglichst getreuer Erfassung des Vorbildes in Bezug auf die jeweils zu untersuchenden Eigenschaften und einem annehmbaren Aufwand für Schaffung und Auswertung dieses Modells bzw. dieser Näherung. Dementsprechend gibt es auch für Dosisberechnungen Modelle und Näherungen unterschiedlicher Güte, die mit unterschiedlichem Aufwand verbunden sind.

Auf welchen Gebieten bzw. für welche Größen müssen nun für Dosisberechnungen vereinfachende Modellvorstellungen angewendet bzw. Näherungen in Kauf genommen werden? (vgl. Tab.1/1)

Zunächst müssen anatomische und physikalische Gegebenheiten des Patienten in einem physikalischen Dosismodell zusammengefaßt werden, dessen für Dosisberechnungen wichtige Eigenschaften bzw. Größen mathematisch zu beschreiben sind. Wegen der sehr unterschiedlichen Reichweiten der sogenannten nicht-durchdringenden (im wesentlichen Partikel-) Strahlung und der sogenannten durchdringenden (im wesentlichen γ-) Strahlung sind für diese beiden Strahlungsarten unterschiedliche Modelle angemessen. Für nichtdurchdringende Strahlung beziehen sie sich auf eine über ganze Organe mittelnde oder für subzelluläre Strukturen durchzuführende Berechnung der Energiedosis. Zur quantitativen Erfassung der Absorption durchdringender Strahlung wurden verschiedene Organ- und Ganzkörpermodelle (Kugeln, Zylinder, Ellipsoide, Teile von Rotationskörpern) sowie ihnen angepaßte mathematische Verfahren entwickelt. Wie gut sie die tatsächlichen Verhältnisse im individuellen Patienten wiedergeben können, wird im folgenden zu untersuchen sein.

Eine weitere Näherung geht in Dosisberechnungen ein durch die häufig vorhandene Diskrepanz zwischen erforderlicher und tatsächlich applizierter Aktivität.

Physikalisch-mathematisches Dosismodell	Berechnung der Energiedosis für Organe bzw. Gesamtkörper	Berechnung der Energiedosis auf subzellulärer Ebene	
a)nicht durchdringende Strahlung			
b)durchdringende Strahlung	Kugel, Konzepte des mittl.Geometriefaktors, effektiven Radius oder absorbierten Bruchteils	Zylinder, Konzepte des mittl.Geometriefaktors oder des absorbierten Bruchteils	Ellipsoid, Konzept des absorbierten Bruchteils
Applizierte Aktivität	erforderliche Aktivität	tatsächlich in der Spritze vorhandene Aktivität unmittelbar vor Injektion	tatsächlich applizierte Aktivität
Kernphysikalische Daten des Radionuklids	Berücksichtigung der beim Zerfall primär emittierten Strahlungsarten (α, β^-, β^+, γ) und deren Energien	Berücksichtigung sekundärer und tertiärer Strahlungsarten (Konversions-Elektronen, Röntgenfluoreszenzquanten, Auger-Elektronen) und deren Energien	
Qualität des Radiopharmakons	Annahme: ideale Radionuklidreinheit	Berücksichtigung von Radionuklidverunreinigungen	Annahme: ideale radiochemische Reinheit
Herkunft der biokinetischen Daten	Annahme einer Gleichverteilung der Aktivität sowie fehlender biologischer Elimination	von analogen Verbindungen	aus tierexperimentellen Untersuchungen

Tab.1/1: Übersicht über die für Dosisberechnungen verwendeten Modelle und Näherungen

Standard-phantom, Konzept des absorbierten Bruchteils	Alters- und konstitutions-abhängiges Phantom, Konzept des absorbierten Bruchteils

Berücksichtigung radiochemischer Verunreinigungen in der Appli-kationslösung	Berücksichtigung stoffwechselbe-dingter radio-chemischer Verunreinigungen

von Messungen an Patienten-kollektiv: mittlere Standardwerte	von Messungen an Patienten-kollektiv: Standardwerte unter Berücksich-tigung klinischer Parameter	von Messungen am betreffenden Patienten: Individualwert, ermittelt mit Tracerdosis	von Messungen am betreffenden Patienten: Individualwert, ermittelt nach diagnostischer oder therapeuti-scher Applikation

Auch die früher häufig nicht erfolgte Berücksichtigung sekundärer und tertiärer Strahlungsarten kann zu fehlerhaften Dosiswerten führen.

Bezüglich der Qualität des applizierten Radiopharmakons werden meistens Idealbedingungen unterstellt, nämlich ideale Radionuklid- und ideale radiochemische Reinheit. Auch diese Annahme ist in manchen Fällen sicher nicht zutreffend.

Schließlich ist eine Vielzahl von Methoden zur Gewinnung biokinetischer Daten eines Radiopharmakons üblich. Im einfachsten Fall werden diese Daten von der Annahme einer Gleichverteilung der Aktivität über den Gesamtkörper sowie fehlender biologischer Elimination abgeleitet, sie können aus tierexperimentellen Untersuchungen, aber auch aus Messungen an Patientenkollektiven oder an individuellen Patienten gewonnen sein. Je nach ihrer Herkunft werden sie eine mehr oder weniger zutreffende Näherung darstellen.

2 Diskussion der für Dosisberechnungen verwendeten Modelle und Näherungen

2.1 Physikalisch-mathematische Dosismodelle

2.1.1 Nicht-durchdringende Strahlung

Unter dem Begriff der nicht-durchdringenden Strahlung werden α-, β^--, β^+- Teilchen sowie Konversions- und Auger-Elektronen und Röntgen-Fluoreszenzquanten mit Energien unterhalb von 10 keV zusammengefaßt. Ihre Reichweite in weichem Gewebe ist mit 1.7 mm für 600 keV-Elektronen (0.12 mm bei 100 keV; 0.0014 mm bei 10 keV) und mit 2 mm mittlerer freier Weglänge für γ-Quanten von 10 keV klein gegenüber Organabmessungen, so daß man bei Berechnung einer mittleren Organdosis praktisch lokale Energieabsorption annehmen kann. Der formale Ausdruck lautet (ROEDLER 1974):

$$D_{nd} = A_o \cdot \tilde{A}' \cdot \frac{1}{m} \cdot 2.13 \sum_i n_i E_i \qquad 211/1$$

D_{nd} mittlere Energiedosis im Organ aufgrund der nicht-durchdringenden Strahlung; (D) = rd

A_o applizierte Aktivität; (A) = µCi

$\tilde{A}'$ normierte kumulierte Aktivität, d.h. im Organ kumulierte Aktivität pro µCi applizierter Aktivität; ($\tilde{A}'$) = h

m Masse des Organs; (m) = g

E_i mittlere Energie der i-ten Strahlungskomponente; (E) = MeV

n_i pro Zerfall emittierte Teilchen der i-ten Strahlungskomponente

$n_i E_i$ mittlere pro Zerfall emittierte Energie der i-ten Strahlungskomponente

Dabei wird eine homogene Verteilung der Aktivität über das betreffende Organ unterstellt. Zur Berücksichtigung des Einflusses inhomogener Aktivitätsverteilungen von Radionukliden, die Elektronen

geringer Energie emittieren, auf die lokale Energiedosis müssen andere Rechenverfahren angewendet werden, wie sie z.B. bei REDDY et al.(1976) für ^{125}J Jodid und ^{197}Hg-Chlormerodrin beschrieben sind.

2.1.2 Durchdringende Strahlung — Konzept des absorbierten Bruchteils

Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion der verschiedenen mathematisch-physikalischen Dosismodelle für durchdringende Strahlung, d.h. für γ-Strahlung mit Energien größer als 10 keV, findet sich an anderer Stelle (ROEDLER 1974). Diese Konzepte sind durch die Begriffe des mittleren Geometriefaktors, des effektiven Radius sowie des absorbierten Bruchteils charakterisiert. Im folgenden soll nur auf Dosisberechnungen nach dem Konzept des absorbierten Bruchteils eingegangen werden, da dieses die zuverlässigsten Ergebnisse liefert.

Im Konzept des absorbierten Bruchteils (SNYDER et al.1969, LOEVINGER et al.1968) in seiner erweiterten Form (ROEDLER et al. 1971, ROEDLER 1974) errechnet sich die Energiedosis in einem target-Organ τ aufgrund der Aktivität in den source-Organen σ und im Restkörper RK nach folgender Gleichung:

$$D_\tau = \frac{A_o}{m_\tau} \left(\sum_\sigma \bar{A}'_\sigma \cdot \sum_i \Delta_i \phi_{\tau \leftarrow \sigma, i} + \bar{A}'_{RK} \cdot \sum_i \Delta_i \phi_{\tau \leftarrow RK, i} \right) \qquad 212/1$$

Dabei bedeuten:

τ	target-Organ, d.h. Organ, für das die Energiedosis berechnet werden soll
σ	source-Organe, d.h. Organe, für die die in ihnen vorhandene Radioaktivität (genauer: kumulierte Aktivität, s.u.) bekannt ist und bei der Berechnung der Energiedosis im target-Organ berücksichtigt wird
RK	Restkörper, d.h. Gesamtkörper minus source-Organe
D_τ	Energiedosis im target-Organ; (D_τ) = rd

A_o applizierte Aktivität eines Radiopharmakons; (A_o) = µCi

m_τ Masse eines target-Organs τ; (m_τ) = g

$\tilde{A}'_\sigma$ normierte kumulierte Aktivität im source-Organ σ, d.h. Integral von 0 bis unendlich des zeitlichen Verlaufs der Aktivität im Organ σ, bezogen auf ein µCi applizierter Aktivität; $(\tilde{A}'_\sigma)$ = h

Δ_i pro 1.332×10^8 Zerfälle emittierte Energie der Strahlungsart i für das betreffende Radionuklid; $(\Delta_i) = \frac{g \cdot rd}{\mu Ci \cdot h}$

$\phi_{\tau \leftarrow \sigma, i}$ absorbierter Bruchteil, d.h. Anteil der von einem source-Organ σ emittierten Energie der Strahlungsart i, der im target-Organ τ absorbiert wird

$\tilde{A}'_{RK}$ normierte kumulierte Aktivität im Restkörper RK

$\phi_{\tau \leftarrow RK, i}$ Anteil der vom Restkörper RK emittierten Energie der Strahlungsart i, der im target-Organ τ absorbiert wird

In Abb.212/1 ist die Bedeutung des absorbierten Bruchteils erläutert. Er kann jeweils für ein bestimmtes source-target-Paar und eine vorgegebene Primärenergie nach einer Monte Carlo- und einer build-up-Faktor-Methode (SNYDER et al.1968, BERGER 1968) ermittelt werden.

Die Berechnung der absorbierten Bruchteile setzt die Kenntnis der Masse, Größe, Form und chemischen Zusammensetzung von Gesamtkörper und Organen sowie der räumlichen Anordnung der Organe im Gesamtkörper voraus. Eine Sammlung derartiger Daten findet sich in der ICRP Publikation 23 (1975). Darin wird auf der Grundlage umfangreicher Zusammenstellungen aus der Literatur, die sich auf Anatomie, chemische Zusammensetzung und Physiologie des Menschen von der Fetalzeit bis ins Alter beziehen, ein Bezugsmensch (reference man) als einheitliche Basis für Berechnungen interner und externer Strahlenexposition definiert. Diesem Bericht sind die folgenden Abbildungen, Tabellen und Zahlen entnommen.

Die Altersabhängigkeit der mittleren Körpermasse ($\pm$ 1 Standardabweichung) für Männer und Frauen von Geburt bis zum Alter von

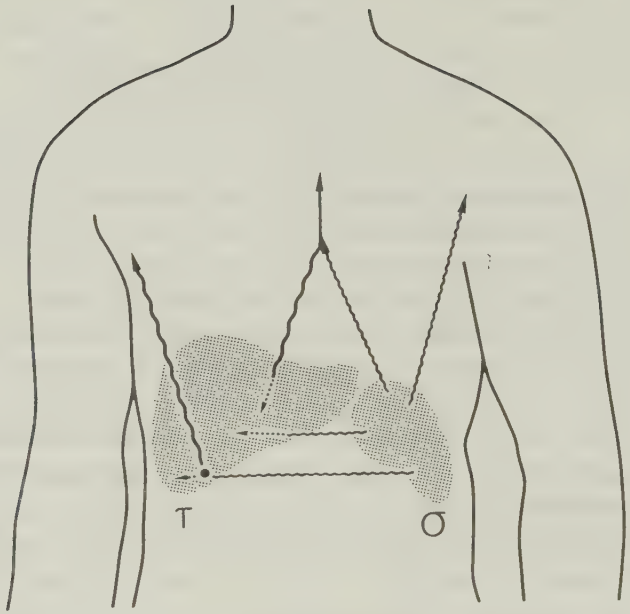


Abb.212/1: Veranschaulichung des absorbierten Bruchteils ϕ:
ϕ ist derjenige Bruchteil der von einem source-Organ σ emittierten Energie ⟿ , der in einem target-Organ τ absorbiert wird ⋯⋯▸ .

55 Jahren zeigt Abb. 212/2. Die mittlere Länge des Gesamtkörpers (±1 Standardabweichung) für verschiedene Altersstufen ist Abb. 212/3 zu entnehmen. Für verschiedene Wachstumsmuster (retardiert, durchschnittlich, akzeleriert) sind in der zitierten Publikation weitere graphische Darstellungen der Masse und Länge des Gesamtkörpers von 0 bis 20 Jahren enthalten.

In Tab. 212/1 sind Werte von Gesamtkörpermasse und -länge für Neugeborenes, durchschnittlichen Erwachsenen und Bezugsmenschen zusammengestellt. Abb. 212/4 zeigt den transversalen und sagittalen Durchmesser des Thorax, Abb. 212/5 die Rumpflänge in Prozent der Länge des Gesamtkörpers als Funktion des Alters.

Für den zeitlichen Verlauf des Wachstums innerer Organe werden 4 Typen angegeben: Ein lymphoider, neuraler, allgemeiner und ein genitaler Typ. Der prozentuale Massenanteil solcher Organe oder Organsysteme an der entsprechenden Masse im erwachsenen Zustand ist in Abb. 212/6 dargestellt.

	männlich	weiblich
Neugeborenes	(3.5 ± 0.59) kg (50.8 ± 2.5) cm	(3.4 ± 0.59) kg (50 ± 2.5) cm
Erwachsener	(71.7 ± 10) kg (174.5 ± 6.6)cm	(56.7 ± 8.5) kg (162.6 ± 6.1)cm
Bezugsmensch	70 kg 170 cm	58 kg 160 cm

Tab. 212/1: Angaben zur Masse und Länge von Neugeborenem, Erwachsenem und Bezugsmenschen aus der ICRP Publikation 23 (1975)

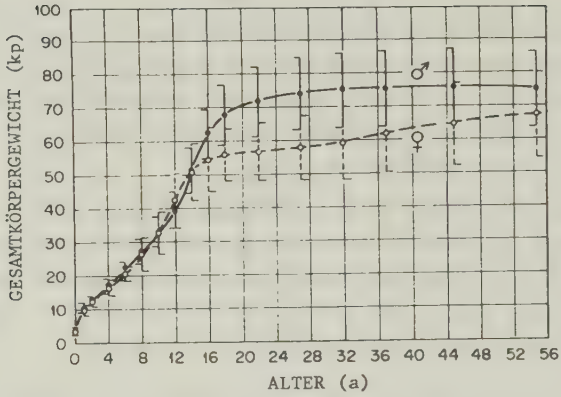


Abb.212/2: Gesamtkörpergewicht (±1 Standardabweichung) für Mann und Frau als Funktion des Alters (aus ICRP Publikation 23, 1975)

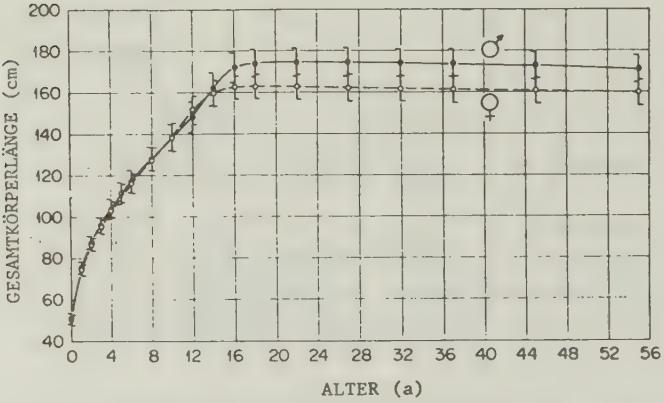


Abb.212/3: Gesamtkörperlänge (±1 Standardabweichung) für Mann und Frau als Funktion des Alters (aus ICRP Publikation 23, 1975)

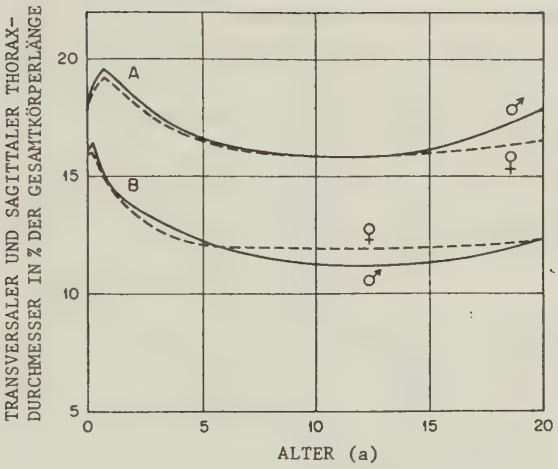


Abb.212/4: Transversaler (A) und sagittaler (B) Thoraxdurchmesser bei Mann und Frau als Funktion des Alters (aus ICRP Publikation 23, 1975)

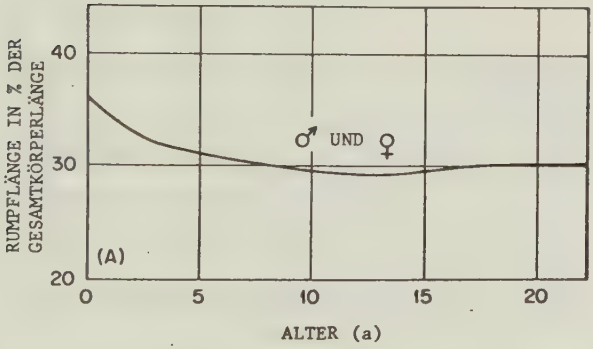


Abb.212/5: Rumpflänge bei Mann und Frau als Funktion des Alters (aus ICRP Publikation 23, 1975)

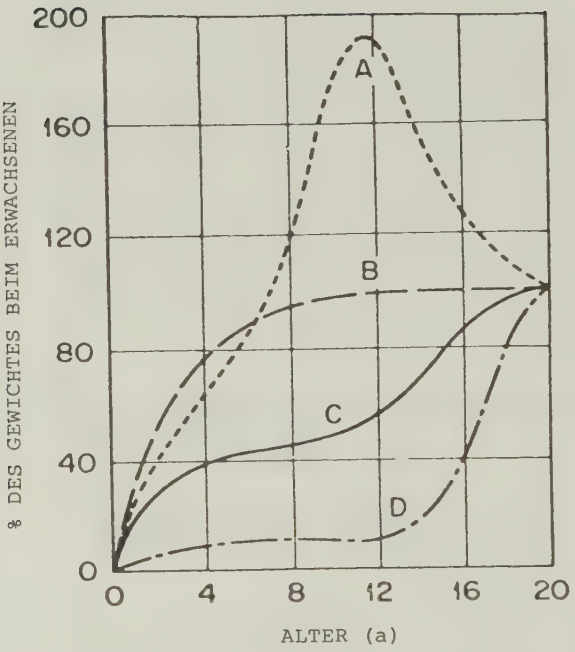


Abb.212/6: Allgemeine Wachstumsfunktionen in Abhängigkeit vom Alter

A: Lymphoider Typ: Thymus, Lymphknoten, intestinales lymphatisches Gewebe

B: Neuraler Typ: Gehirn, Dura, Rückenmark, optischer Apparat, viele Kopfabmessungen

C: Allgemeiner Typ: Körper insgesamt, äußere Abmessungen (mit Ausnahme von Kopf und Hals), Atem- und Verdauungstrakt, Aorta, Milz, Muskulatur insgesamt, Skelett insgesamt, Blutvolumen

D: Genitaler Typ: Testes, Ovarien, Epididymis, Tuben, Prostata, Samenbläschen
(aus ICRP Publikation 23, 1975)

2.1.2.1 Das Standardphantom

Das nun schon klassische Modell für Dosisberechnungen nach dem Konzept des absorbierten Bruchteils ist das von SNYDER et al. (1969) vorgestellte mathematische Phantom eines "Standardmenschen" (Abb. 2121/1). Gesamtkörper und Organe setzen sich aus modifizierten Rotationskörpern zusammen. Für source- und target-Organe dieses Modells und 12 Energien von 0.01 bis 4 MeV wurden nach einem Monte-Carlo-Programm berechnete Werte absorbierter Bruchteile in der gleichen Veröffentlichung tabelliert.

Viele in diesen Tabellen wegen statistischer Unzuverlässigkeit fehlende Werte absorbierter Bruchteile für weiter voneinander entfernte source-target-Paare — insbesondere für kleine targets und niedrige Energien — wurden von SNYDER et al. auf anderen Wegen (build-up-Faktor-Methode, Reziprozitätstheorem, Extrapolation) ermittelt und für ein verfeinertes Phantom 1974 als spezifische absorbierte Bruchteile, d.h. durch die Masse des target-Organs geteilte absorbierte Bruchteile, veröffentlicht. Die Massen von Organen und Gesamtkörper für den Bezugsmenschen, das ursprüngliche und das verfeinerte Phantom des durchschnittlichen Erwachsenen sind in Tab. 2121/1 zusammengestellt.

Bezüglich der chemischen Zusammensetzung sind die Phantome aus 3 verschiedenen "Gewebearten" aufgebaut: Skelett mit einer Dichte von etwa 1.5 g/cm^3, Lunge (ca. 0.3 g/cm^3) und übrigem Gewebe (ca. 1 g/cm^3). Diese setzen sich aus 17 Elementen in unterschiedlichen Massenverhältnissen zusammen.

2.1.2.2 Anpassung des Standardphantoms

Eine Anpassung der für das Standardphantom berechneten absorbierten Bruchteile an alters- oder konstitutionsbedingt abweichende Größen und Formen von Gesamtkörper und Organen ist (bisher) auf

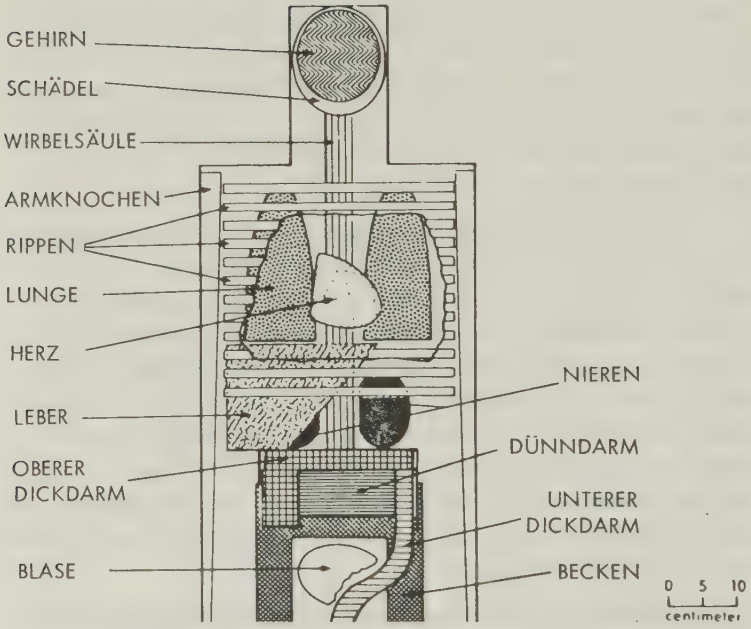


Abb.2121/1: Anordnung der wichtigsten Organe im Phantom des Standardmenschen (nach SNYDER et al.1969)

Organe	Organmassen (g) nach SNYDER et al.(1969)	ICRP 23 (1975)	SNYDER et al.(1974)
Nebennieren	15.7	14	15.5
Blase	509	45 W, 200 I	45.13 W, 200 I
Gehirn	1470		
GI-Trakt			
Magen	402	150 W, 250 I	150 W, 246.9 I
Dünndarm	1696	640 W, 400 I	1044 W + I
ob. Dickdarm	416	210 W, 220 I	109.2 W, 220 I
unt. Dickdarm	276	160 W, 135 I	160.1 W, 136.8 I
Herz	603		
Nieren	288	310	284.2
Leber	1833	1800	1809
Lunge	999	1000	999.2
resp. LK		15	15
Andere Gewebe		48 000	48 480 (28 000 M, 12 500 sF)
Ovarien	8.8	11	8.268
Pankreas	61	100	60.27
Skelett	10 091	10 000	10 470
spongiös		1000	1000
cortical		4000	4000
rotes Kn.mark		1500	1500
gelbes Kn.mark		1500	1500
Haut	2593	2600	2833
Milz	176	180	173.6
Testes	38	35	37.08
Thymus		20	24.8
Schilddrüse	19,9	20	19.63
Uterus	66	80	65.4
Gesamtkörper	70 036	70 000	69 880

Tab.2121/1: Organ- und Gesamtkörpermassen der Phantome des Standardmenschen nach SNYDER et al.(1969) bzw.(1974) sowie des Bezugsmenschen nach ICRP Publ.23 (1975).
W Wand, I Inhalt, M Muskel, sF separables Fettgewebe, GI-Trakt Gastrointestinaltrakt, LK Lymphknoten

zwei Arten möglich:

- Schrumpfung bestehender oder Schaffung neuer Phantome und explizite Neuberechnung absorbierter Bruchteile,
- direkte Modifizierung absorbierter Bruchteile mit Korrekturfaktoren auf der Grundlage der build-up-Faktor-Methode.

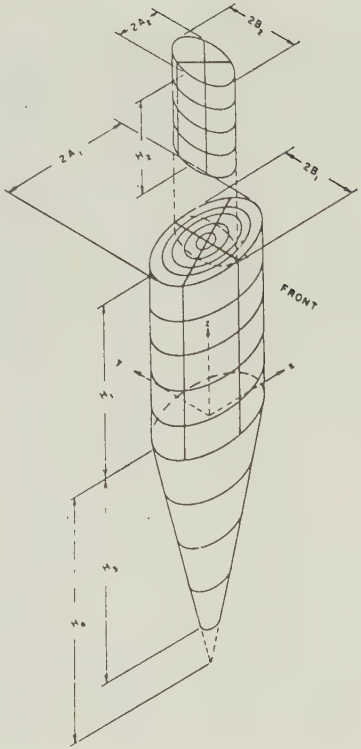
HILYER et al. veröffentlichten 1973 Werte spezifischer absorbierter Bruchteile vom Gesamtkörper auf verschiedene target-Organe für 5 Phantome und Photonen-Energien von 0.02 bis 2 MeV. Diese Phantome entsprechen Lebensaltern von 0 (Neugeborenes), 1, 5, 10 und 15 Jahren. Sie sind aus dem Erwachsenen-Phantom durch Anwendung von Ähnlichkeitstransformationen auf den Kopf-, Rumpf- und Beinabschnitt abgeleitet (Abb.2122/1). Obwohl alle Organe und Gebiete in jedem einzelnen dieser Abschnitte um den gleichen Faktor verkleinert wurden, sind diese Faktoren nicht identisch für die 3 Abschnitte, deren jedem für ein gegebenes Alter typische Außenmaße zugeteilt wurden. Für diese Phantome sind bisher folgende absorbierte bzw. spezifische absorbierte Bruchteile verfügbar:

- vom Gesamtkörper auf 22 target-Organe für 6 Energien von 0.2 bis 2 MeV (HILYER et al. 1973),
- von 18 source-Organen auf Ovarien und Testes für dieselben Energien, ermittelt unter Benutzung des Reziprozitätstheorems (spezifischer absorbierter Bruchteil von source auf target und von target auf source werden als näherungsweise gleich angenommen) (SNYDER et al. 1973),
- von Lunge auf Lunge, Leber, Skelett für 12 Energien von 0.01 bis 4 MeV (HILYER et al. 1972),
- von Magen auf Lunge für dieselben Energien (SNYDER 1974),
- von Schilddrüse auf Schilddrüse für verschiedene Phantome (FORD et al. 1975).

Aus den genannten Veröffentlichungen zeichnen sich folgende Gesetzmäßigkeiten ab:

Wenn source- und target-Organ identisch sind, gilt:

- bei konstanter Energie steigt der spezifische absorbierte Bruch-



Alter (a)	Masse (kg)	H_1 (cm)	H_2 (cm)	H_3 (cm)	H_4 (cm)	A_1 (cm)	B_1 (cm)	A_2 (cm)	B_2 (cm)
0	3.473	23	13	15	20	5.5	5	4.5	5
1	10.171	33	16	27	36	8	7	6.5	7
5	19.654	45	20	46	57.5	11	7.5	6.5	7.5
10	31.902	54	22	64	80	14	8	6.5	8
15	54.041	65	23	78	97.5	18	9	7	9
20	70.037	70	24	80	100	20	10	7	10

Abb.2122/1: Massen und Abmessungen von Gesamtkörper-Phantomen, die verschiedenen Altersstufen entsprechen (nach HILYER et al.1973)

teil (und damit die Dosis pro µCi) mit abnehmender Organmasse m, und zwar um etwa eine Größenordnung beim Übergang von Organen des Erwachsenen- zu solchen des Neugeborenen-Phantoms; für Energien oberhalb von etwa 200 keV gilt näherungsweise

$$\Phi_{\tau \leftarrow \tau} \sim m_{\tau}^{-2/3} \qquad 2122/1$$

- bei konstanter Organmasse steigt der spezifische absorbierte Bruchteil mit fallender Energie.

Wenn source und target verschiedene Organe sind, gilt:

- bei konstanter Energie und konstantem Organabstand ist der spezifische absorbierte Bruchteil relativ unempfindlich gegenüber Veränderungen der target-Masse;
- bei konstanter Energie reagiert der spezifische absorbierte Bruchteil wegen der quadratischen Abhängigkeit der Photonenintensität vom Abstand empfindlich auf Änderungen des Abstandes zwischen source und target; beim Übergang von einem Organpaar im Erwachsenen-Phantom zu demselben Paar im Neugeborenen-Phantom ändert sich deshalb der spezifische absorbierte Bruchteil häufig um zwei Größenordnungen;
- bei festem Organpaar und Phantom durchläuft der spezifische absorbierte Bruchteil bei mittleren Energien ein Maximum.

Diese Gesetzmäßigkeiten lassen zwar abschätzen, wie sich Werte der Energiedosis beim Übergang vom ursprünglichen zum transformierten Phantom ändern werden, reichen aber für Berechnungen nicht aus. Darüber hinaus sind in der oben beschriebenen Weise zusammengeschrumpfte Erwachsenen-Phantome keine besonders guten Modelle der kindlichen Anatomie, da bei Kindern die Abmessungen einzelner Organe nicht in gleicher Weise wie die Körpermaße verkleinert sind.

Deshalb wurden zusätzlich zu den "geschrumpften" Phantomen sogenannte pädiatrische Phantome für die gleichen Altersstufen entwickelt, die direkt von anatomischen Daten entsprechend alter Kinder ausgingen.

Bisher sind folgende Daten verfügbar:

- Neugeborenes: mathematische Beschreibung des Phantoms ohne absorbierte Bruchteile (HWANG et al. 1976a),
- 1- und 5-jähriges Kind: mathematische Beschreibung der Phantome mit absorbierten Bruchteilen für das Photonenspektrum von ^{99m}Tc für 6 sources (Blaseninhalt, Nieren, Leber, Milz, Gesamtkörper, rotes Knochenmark) und 22 targets (HWANG et al. 1976b),
- 10-jähriges Kind: äußere Abmessungen des Phantoms und Organmassen (DEUS et al.1976),
- 15-jähriges Kind: entsprechende Daten wie für das 1- und 5-jährige Kind (JONES et al.1976).

Es ist geplant, vollständige Sätze von absorbierten Bruchteilen für alle Organe mit Hilfe der Monte-Carlo-Methode zu berechnen und diese oder daraus abgeleitete Größen zu veröffentlichen (POSTON 1976).

Die Ermittlung absorbierter Bruchteile für Organpaare mit Abständen, die von denen im Standardphantom abweichen, ist auch nach der build-up-Faktor-Methode möglich. Aus der Gleichung für den spezifischen absorbierten Bruchteil im Abstand x von einer Punktquelle (BERGER 1968)

$$\phi(x) = \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \frac{e^{-\mu x}}{4\pi x^2} \right) \cdot B_{en}(\mu x) \qquad 2122/2$$

erhält man für das Verhältnis der absorbierten Bruchteile in zwei targets der Massen m_τ und m'_τ, deren Massenzentren von der Punktquelle die Abstände x und x' aufweisen, die Beziehung

$$\frac{\phi(x')}{\phi(x)} = \frac{m'_\tau}{m_\tau} \left(\frac{x}{x'}\right)^2 e^{\mu(x-x')} \frac{B_{en}(\mu x')}{B_{en}(\mu x)} \qquad 2122/3$$

Nach dieser Gleichung lassen sich Körpergrößen-abhängige absorbierte Bruchteile $\phi(x')$ aus den für das Standardphantom berechneten $\phi(x)$ abschätzen. Dabei bedeuten:

m'_τ Masse des targets im modifizierten Phantom, näherungsweise zu berechnen aus der Masse m_τ des Standard-target-

Organs, multipliziert mit dem Verhältnis von Masse des modifizierten Phantoms zu Masse des Standardphantoms (70 kg)

x, x' Abstände der Massenzentren von source- und target-Organ im Standard- bzw. modifizierten Phantom; x' kann näherungsweise berechnet werden aus x im Standardphantom, multipliziert mit dem Verhältnis von Rumpflänge des modifizierten Phantoms zu derjenigen des Standardphantoms (70 cm)

μ linearer Schwächungskoeffizient für Photonen einer bestimmten Energie; $(\mu) = cm^{-1}$

$B_{en}(\mu x)$ build-up-Faktor im Abstand x von einer Punktquelle, d.h. Dosisleistung im Abstand x aufgrund der primären und der gestreuten Photonen, dividiert durch die Dosisleistung im selben Abstand aufgrund der primären Photonen. Werte dieses build-up-Faktors sind bei BERGER (1968) tabelliert.

YAMAGUCHI et al.(1975) schlugen vor, zur Vereinfachung der Rechnung einen über 5 freie Weglängen der γ-Strahlung gemittelten effektiven Absorptionskoeffizienten μ_{eff} gemäß der Beziehung

$$e^{-\mu_{eff} x} = B_{en}(\mu x) \cdot e^{-\mu x} \qquad 2122/4$$

einzuführen. Einer graphischen Darstellung in der genannten Veröffentlichung können Werte von μ_{eff} entnommen werden.

Ein wesentlicher Einwand gegen das Verfahren der Modifizierung absorbierter Bruchteile nach der build-up-Faktor-Methode — selbst in der Vereinfachung nach YAMAGUCHI — besteht neben der schon oben kritisierten, durch Rumpflänge und Körpermasse bestimmten pauschalen Schrumpfung in einem erheblichen Rechenaufwand, der zusätzlich zu den zahlreichen Interpolationen, Multiplikationen und Additionen bei Verwendung der tabellierten absorbierten Bruchteile durchzuführen ist.

2.2 Applizierte Aktivität

Die für eine nuklearmedizinische Untersuchung erforderliche Aktivität ergibt sich aus der klinischen Erfahrung und stellt einen Kompromiß dar zwischen möglichst geringem statistischen Meßfehler und kurzer Untersuchungsdauer einerseits und möglichst geringer Strahlenbelastung des Patienten andererseits. Die Ergebnisse einer Untersuchung von KOPP (1977) über die aus physikalischer und strahlenschutztechnischer Sicht bei den einzelnen Verfahren zu empfehlenden optimalen Aktivitäten liegen noch nicht vor. Sie werden jedoch abzuwägen sein gegen praktische Erfordernisse, wie sie etwa aus der Bewegungsunruhe von Patienten bei zu langer Untersuchungsdauer oder bei schlechtem Allgemeinzustand sowie aus der wirtschaftlich noch zu vertretenden Maximaldauer einer einzelnen Untersuchung resultieren.

Hat der Arzt nun einen unter Abwägung der gegebenen Umstände ermittelten Wert der zu applizierenden Aktivität festgelegt, so wird die dem Patienten tatsächlich applizierte Aktivität in der Praxis nicht immer mit dem vorgegebenen Wert übereinstimmen. Dies kann an mangelhafter Kalibrierung, fehlender Berücksichtigung des Spritzen-Totraums sowie des Zeitfaktors liegen. Die Verhältnisse bei gelegentlichen teilweise paravasalen statt intravenösen Injektionen lassen sich in der täglichen Praxis kaum quantitativ erfassen.

2.3 Kernphysikalische Daten des Radionuklids

Zusammenstellungen kernphysikalischer Daten, z.B. LEDERER et al.(1967) oder Nuclear Data Sheets, enthalten für dosimetrische Berechnungen häufig unzureichende Informationen, insbesondere über Intensitäten und Energien der sekundären und tertiären Strahlungsarten wie Konversionselektronen, Röntgen-Fluoreszenzstrahlung und Auger-Elektronen. Diese können jedoch bei einigen Radionukliden

einen erheblichen Beitrag zur Gesamtdosis liefern. Deshalb war es ein großer Fortschritt, als DILLMAN 1969 und 1970 die physikalischen Daten von 24 bzw. 30 nuklearmedizinisch wichtigen Radionukliden in einer für Dosisberechnungen geeigneten Form unter Berücksichtigung aller emittierten Strahlungsarten veröffentlichte. 1975 wurden diese Angaben überarbeitet und auf über 120 Radionuklide erweitert (DILLMAN und v.d.LAGE 1975).

Damit steht jetzt für den größten Teil der nuklearmedizinisch verwendeten Radionuklide optimale kernphysikalische Information zur Verfügung, wobei nur in sehr seltenen Fällen, etwa in der wissenschaftlichen Forschung bei bisher noch nicht verwendeten Radionukliden, auf weniger geeignete und weniger vollständige Zusammenstellungen zurückzugreifen sein wird.

2.4 Qualität des Radiopharmakons

Die Qualität eines Radiopharmakons wird durch seine Radionuklidreinheit sowie seine radiochemische, chemische und pharmazeutische Reinheit bestimmt.

Die Radionuklidreinheit ist definiert als der prozentuale Anteil der Aktivität des Radionuklids an der Gesamtaktivität der Präparation. Radioaktive Verunreinigungen in der klinischen Routine verwendeter Radiopharmaka dürfen bestimmte Grenzwerte der Aktivität nicht überschreiten. Diese sind beispielsweise für ^{99m}Tc-Pertechnetat aus Generatoren, die mit Bestrahlungsmolybdän beladen sind, folgendermaßen festgelegt: andere Radionuklide als ^{99m}Tc dürfen nicht mehr als 0.01% zur Gesamtaktivität beitragen, wobei jedoch das beim Zerfall von ^{99m}Tc entstehende ^{99}Tc nicht berücksichtigt und ein Anteil von 0.1% ^{99}Mo toleriert wird (European Pharmacopoeia 1975). Im Falle von ^{198}Au soll sich das γ-Strahlen-Spektrum der Probe von einem Referenzspektrum nicht

wesentlich unterscheiden, wobei eine radioaktive Verunreinigung von bis zu 5% ^{199}Au an der Gesamtaktivität zugelassen ist (European Pharmacopoeia 1975). In Anbetracht der zunehmenden Verwendung kurzlebiger Radionuklide wie ^{99m}Tc oder ^{123}J kann die zwischen Elution bzw. Herstellung und Applikation verstrichene Zeit von Bedeutung für die Patientendosis sein, da die Verunreinigungen auch wesentlich längere physikalische Halbwertzeiten als das interessierende Radionuklid aufweisen können.

Durch den Begriff der radiochemischen Reinheit wird der prozentuale Anteil einer bestimmten chemischen Form des Radionuklids in der Präparation gekennzeichnet. Ihre Bedeutung liegt darin, daß radiochemische Verunreinigungen das Verhalten des Radiopharmakons aufgrund unterschiedlicher Biokinetik folgendermaßen beeinflussen können:

- die von der des Radiopharmakons abweichende Verteilung der radiochemischen Verunreinigung im Organismus verschlechtert die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung, beispielsweise durch Erhöhung der Untergrundstrahlung;
- die Verunreinigung reichert sich in einem anderen oder dem untersuchten Organ anders als das Radiopharmakon an und/oder sie wird langsamer ausgeschieden als das Radiopharmakon selbst, was zu einer unnötigen Strahlenexposition des Patienten führt.

Die in den Entwürfen zur European Pharmacopoeia für Radiopharmaka geforderte radiochemische Reinheit liegt bei 90 bis 98%.

Die chemische Reinheit eines Radiopharmakons ist definiert als der prozentuale Anteil der pharmakologisch wirksamen Substanz an der Gesamtkomposition der Präparation; Additiva oder Schutzstoffe sind dabei ausgeschlossen. Beispielsweise müssen Spuren von Natriumsilikat oder Natriumchlorid, die in radioaktivem Natriumjodid enthalten sein können, ebenso wie toxische Elemente (As, Pb, Hg und andere) unterhalb der zulässigen Grenzen für Arzneimittel liegen.

Die pharmazeutische Reinheit eines Radiopharmakons bezieht sich darauf, daß die Präparation eine für ein Arzneimittel geeignete Zusammensetzung aufweist. Zu injizierende Präparationen müssen beispielsweise steril und apyrogen sein.

Nach ihrer Inkorporation können Radiopharmaka einem chemischen Umbau, einer Abtrennung des Radionuklids oder einer Zerlegung in kleinere Partikel unterliegen. Die Kenntnis dieser Vorgänge ist von Bedeutung, wenn Dosisberechnungen nicht auf der Grundlage von gemessenen Retentionsfunktionen der Aktivität in Gesamtkörper und Organen von Patienten, sondern - wie es weitgehend üblich ist - unter Berücksichtigung tierexperimenteller Ergebnisse und nuklearmedizinisch-klinischer Erfahrungen durchgeführt werden.

2.5 Biokinetische Daten

2.5.1 Formale Beschreibung

Räumliche und zeitliche Verteilung der applizierten Aktivität in einzelnen Organen σ und im restlichen Körper RK des Patienten gehen, auf 1 µCi applizierter Aktivität A_o bezogen, als sogenannte normierte kumulierte Aktivitäten $\tilde{A}'_\sigma$ bzw. $\tilde{A}'_{RK}$ in die Dosisberechnung ein (s. Gleichungen 211/1 und 212/1). Dabei ist die normierte kumulierte Aktivität $\tilde{A}'_\sigma$ definiert als Integral von 0 bis ∞ des zeitlichen Verlaufs der Aktivität im Organ σ, dividiert durch die applizierte Aktivität A_o:

$$\tilde{A}'_\sigma = \frac{1}{A_o} \int_{t=0}^{\infty} A_\sigma(t)\, dt \qquad 251/1$$

Für Gesamtkörper und Restkörper sind die Indices σ durch GK bzw. RK zu ersetzen.

Üblicherweise wird die mathematische Beschreibung des zeitlichen Verlaufs der Aktivität A(t) in Form einer Summe von Exponentialfunktionen vorgenommen:

$$A_\sigma(t) = A_o\, F_\sigma \sum_{\nu=1}^{n} Q_{\sigma,\nu} \cdot \exp(-\ln 2 \cdot t/T_{\sigma,\nu}) \qquad 251/2$$

Dabei bedeuten:

$A_\sigma(t)$ Aktivität in einem Organ σ zum Zeitpunkt t nach Applikation der Aktivität A_o; (A) = µCi

A_o applizierte Aktivität

F_σ Verteilungsfaktor der Aktivität für das Organ σ, d.h. unter Berücksichtigung nur der Komponenten mit positivem $Q_{\sigma,\nu}$ auf den Applikationszeitpunkt rückextrapoliertes Verhältnis von (theoretischer) Aktivität im Organ σ zu applizierter Aktivität

ν laufender Index der einzelnen exponentiellen Komponenten von $A_\sigma(t)$

n Anzahl der zur Beschreibung des Aktivitätsverlaufes benutzten Exponentialfunktionen

$Q_{\sigma,\nu}$ Anteil der Exponentialfunktion ν (charakterisiert durch $T_{\sigma,\nu}$) an der Retentionsfunktion $A_\sigma(t)$ für das Organ σ; $-1 \leq Q_{\sigma,\nu} \leq +1$; die Summe der positiven $Q_{\sigma,\nu}$ muß +1, der negativen $Q_{\sigma,\nu}$ muß -1 betragen.

$T_{\sigma,\nu}$ effektive Halbwertzeit der ν-ten Komponente von $A_\sigma(t)$, d.h. Zeit, nach der die Aktivität, deren zeitlicher Verlauf proportional $\exp(-\ln 2 \cdot t / T_{\sigma,\nu})$ ist, durch biologische Elimination und radioaktiven Zerfall auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist. Es gilt

$$1/T_{\sigma,\nu} = 1/T^{(biol)}_{\sigma,\nu} + 1/T^{(phys)} \qquad 251/3$$

Dabei kennzeichnen (biol) und (phys) die biologische und physikalische Halbwertzeit.

Durch Kombination von Gleichung 251/1 und 251/2 erhält man für die normierte kumulierte Aktivität in einem Organ σ bei Beschreibung des zeitlichen Aktivitätsverlaufes durch eine Summe von Exponentialfunktionen

$$\tilde{A}'_\sigma = F_\sigma \cdot \frac{1}{\ln 2} \cdot \sum_\nu Q_{\sigma,\nu} T_{\sigma,\nu} \qquad 251/4$$

2.5.2 Ermittlung biokinetischer Daten

Die genauesten Werte der kumulierten Aktivitäten in den einzelnen Organen und im übrigen Körper eines Patienten gewinnt man, indem man die entsprechenden zeitlichen Aktivitätsverläufe an diesem Patienten selbst mißt. Damit ist aber nur die Möglichkeit einer retrospektiven Dosisberechnung gegeben.

Eine prospektive, ebenfalls sehr genaue Ermittlung der zu erwartenden Energiedosis wäre möglich durch Verabfolgung einer geringen Probemenge des Radiopharmakons und Messung ihrer zeitlichen und räumlichen Verteilung in dem betreffenden Patienten. Von diesem Verfahren wird in der Praxis bei der Radiojodtherapie von Schilddrüsenerkrankungen Gebrauch gemacht, allerdings unter der häufig nicht zutreffenden Annahme, daß die bei der Therapie im Vergleich zum tracer-Experiment um mehrere Größenordnungen höhere applizierte Aktivität keinen Einfluß auf die normierte kumulierte Aktivität in der Schilddrüse hat. Für die diagnostische Anwendung von Radiopharmaka erscheint dieses ebenso wie das oben genannte Verfahren nicht praktikabel.

Eine realistischere Möglichkeit besteht in der Sammlung biokinetischer Daten von Radiopharmaka aus Messungen an vielen Patienten unter Berücksichtigung solcher klinischer Parameter, die die Aktivitätsverteilung beeinflussen. Diese klinisch angepaßten normierten kumulierten Aktivitäten könnten dann für prospektive Dosisberechnungen benutzt werden.

Leider sind bisher nur in Ausnahmefällen klinisch differenzierte biokinetische Daten von Radiopharmaka verfügbar. Für einige Radiopharmaka wurden jedoch Messungen an mehreren Patienten, an Gewebsproben aus Biopsien und Autopsien vorgenommen und unter Vernachlässigung der klinischen Parameter ausgewertet. Sie ergeben dann mittlere oder Standardwerte normierter kumulierter Aktivitäten ohne Berücksichtigung von Gesundheitszustand, Alter und Konstitution.

Da die externe Messung des Aktivitätsverlaufes in Organen oder im Gesamtkörper des Menschen nicht einfach ist und eine große Kooperationsbereitschaft des freiwilligen Probanden oder des Patienten voraussetzt, andererseits bioptische und autoptische Ergebnisse häufig sehr stark vom jeweiligen Krankheitsbild beeinflußt sind, wurden für die meisten Radiopharmaka Verteilungsstudien an Tieren durchgeführt. Da zu jedem Meßzeitpunkt eine statis-

tisch ausreichende Anzahl von Tieren zu töten und zu sezieren ist, wurden aus Kostengründen meist Ratten oder Mäuse gewählt. Die Übertragung so gewonnener Daten auf den Menschen ist problematisch. Entweder wurden die Werte normierter kumulierter Aktivitäten direkt oder nach Multiplikation mit einem Korrekturfaktor verwendet. Dieser Korrekturfaktor K berücksichtigt die unterschiedlichen Anteile von Organ- an Gesamtkörpermasse bei Tier und Mensch und basiert auf der Annahme, daß nicht die Organe insgesamt, sondern eher die Zahlenverhältnisse der gewebsspezifischen Zellen zueinander das Verteilungsmuster eines Radiopharmakons bestimmen. Er lautet

$$K = \frac{m_{\sigma}^{M} \cdot m_{GK}^{T}}{m_{GK}^{M} \cdot m_{\sigma}^{T}} \qquad 252/1$$

M Mensch

T Tier

m_{σ}, m_{GK} Masse von source-Organ bzw. Gesamtkörper

Auch andere Verfahren der Extrapolation tierexperimentell gewonnener Ergebnisse von Verteilungsstudien auf den Menschen wurden in der Literatur vorgeschlagen, beispielsweise logarithmische Extrapolation von Anreicherung und Halbwertzeiten über die Gesamtkörpermasse oder die Körperoberfläche.

Stehen keine Angaben über die Biokinetik eines Radiopharmakons zur Verfügung, so kann man versuchen, von analogen Verbindungen auf sie zu schließen. Dabei wird die Kenntnis des Verteilungs-, Anreicherungs- und Abbaumechanismus von wesentlicher Bedeutung sein.

Die einfachste, meistens jedoch unzutreffende Abschätzung der Energiedosis erhält man, wenn man eine Gleichverteilung der applizierten Aktivität über den Gesamtkörper ohne biologische Elimination annimmt. Dann wird die normierte kumulierte Aktivität im Gesamtkörper bis auf den Faktor $1/\ln 2$ gleich der physikalischen Halbwertzeit.

Bei der Diskussion all dieser Möglichkeiten der Gewinnung biokinetischer Daten von Radiopharmaka wurde die Homogenität der Aktivitätsverteilung über ein Organ oder Organsystem vorausgesetzt. Dies ist aber eine Idealisierung, die von der Realität weit entfernt ist. Genauere Untersuchungen zeigen, daß Radiopharmaka auf mikroskopischer Ebene in unterschiedlichen zellulären Strukturen lokalisiert sein und dementsprechend zu Verteilungen der Energiedosis führen können, die unter der Voraussetzung homogener Aktivitätsverteilung nur sehr unvollkommen wiedergegeben werden.

3 Versuch einer Quantifizierung der Unsicherheit von Dosiswerten

Gemäß dem Fehlerfortpflanzungsgesetz addieren sich pythagoräisch

- mittlere Fehler unabhängiger Summanden zum mittleren Fehler der Summe bzw. Differenz,
- relative mittlere Fehler unabhängiger Faktoren zum relativen mittleren Fehler eines Produktes oder Quotienten.

Damit erhält man aus Gleichung 212/1 für den relativen mittleren Fehler der target-Dosis

$$\delta D_\tau = \sqrt{\delta^2 A_o + \delta^2 m_\tau + \delta^2 X} \qquad 3/1$$

$$X = \frac{\sum_\sigma \{m_\tau^2 \, \bar{A}'_\sigma \cdot \sum_i^2 \Delta_i \phi_{\tau\leftarrow\sigma,i} + \bar{A}'^2_\sigma \cdot \sum_i (\delta^2 \Delta_i + \delta^2 \phi_{\tau\leftarrow\sigma,i}) \, \Delta_i^2 \phi^2_{\tau\leftarrow\sigma,i}\} + Y}{(\sum_\sigma \bar{A}'_\sigma \sum_i \Delta_i \phi_{\tau\leftarrow\sigma,i} + \bar{A}'_{RK} \sum_i \Delta_i \phi_{\tau\leftarrow RK,i})^2}$$

$$Y = \frac{\delta^2 \bar{A}'_{RK} \cdot \sum_i^2 \Delta_i \phi_{\tau\leftarrow RK,i} + \sum_i (\delta^2 \Delta_i + \delta^2 \phi_{\tau\leftarrow RK,i}) \, \Delta_i^2 \phi^2_{\tau\leftarrow RK,i}}{\bar{A}'^2_{RK} \, (\sum_i \Delta_i \phi_{\tau\leftarrow RK,i})^4}$$

Dabei bedeuten:

mG mittlerer Fehler einer Größe G

δG relativer mittlerer Fehler einer Größe G, d.h. Quotient aus mittlerem Fehler einer Größe G und der Größe G

Gleichung 3/1 ist gültig für ein physikalisches System, in dem die einzelnen Variablen mehrfachen Messungen zugänglich sind und eine Berechnung des mittleren bzw. relativen mittleren Fehlers dieser

Variablen gestatten, woraus sich dann nach Gleichung 3/1 der relative mittlere Fehler der target-Dosis ableiten ließe. Tatsächlich bezieht sich jedoch die Aufgabe der Dosisberechnung auf ein komplexes biologisches System, den Patienten. Sie ist nur lösbar für Modelle unter Zugrundelegung zahlreicher vereinfachender Annahmen, wie sie in Tab.1/1 zusammengestellt wurden. Es soll im folgenden versucht werden, die Unsicherheit von Dosiswerten infolge der Verwendung dort beschriebener Modelle und Näherungen zu quantifizieren.

3.1 Mathematisch-physikalische Dosismodelle

3.1.1 Absorbierte Bruchteile für das Phantom des Standardmenschen

In der ersten umfangreichen Zusammenstellung absorbierter Bruchteile für 16 sources, 24 targets und 12 Energien zwischen 10 keV und 4 MeV (SNYDER et al.1969) sind nur solche Werte aufgeführt, deren Variationskoeffizient bei 30 000 Photonengeschichten unter 50% liegt. Dabei ist der Variationskoeffizient definiert als die in Prozent angegebene relative Standardabweichung des absorbierten Bruchteils. Für Organe, die gleichzeitig source und target sind, liegt der Wert des Variationskoeffizienten bei mittleren Energien in der Größenordnung von 1%; er nimmt mit steigender Energie und geringer werdender Organgröße zu. Für Organpaare, bei denen source und target nicht identisch sind, läßt sich kein solch mittlerer Wert angeben. Der Variationskoeffizient wird umso größer, je größer der Abstand zwischen source und target und je kleiner das target ist. Für ein gegebenes source-target-Paar durchläuft der Variationskoeffizient im allgemeinen ein Minimum bei mittleren Energien (um 100 keV) und wächst mit abnehmender stärker als mit zunehmender Energie.

Viele in der oben genannten Veröffentlichung wegen eines zu großen Variationskoeffizienten nicht angegebene Werte absorbierter Bruchteile für kleinere target-Organe, beispielsweise die Gonaden,

können mit Hilfe des Reziprozitätstheorems berechnet werden. Dieses besagt, daß für ein gegebenes Organpaar der spezifische absorbierte Bruchteil unabhängig davon ist, welches das source- und welches das target-Organ ist. Die Übertragbarkeit dieses zunächst nur für ein unendliches, homogenes Medium gültigen Theorems auf ein endliches, inhomogenes Phantom mit seinen unterschiedlichen Dichten und Zusammensetzungen von Knochen, Lunge und übrigem Gewebe wurde von SNYDER und FORD (1973) für drei auf der Hauptachse des Rumpfes des Standardphantoms liegende elliptische Zylinder und drei Energien (0.03, 0.1, 0.5 MeV) mit jeweils 60 000 Photonengeschichten überprüft. Diesen Untersuchungen zufolge ist das Reziprozitätstheorem auch am endlichen, inhomogenen Phantom in allen dargestellten Fällen innerhalb von 12%, zumeist jedoch innerhalb einiger weniger Prozente gültig.

Auch die zunächst nur für ein unendliches, homogenes Medium gültige build-up-Faktor-Methode, nach der durch zweifache räumliche Integration von Gleichung 2122/2 über je ein source- und ein target-Volumen spezifische absorbierte Bruchteile für Organpaare berechnet werden können, erwies sich als auf ein endliches, inhomogenes Phantom anwendbar. Die Auswertung der Integrale für verschiedene Energien und source-target-Paare in einem unendlichen, homogenen Medium wurde wiederum nach einer Monte-Carlo-Methode (30 000 Punktepaare) durchgeführt. Die Ergebnisse einer diesbezüglichen Untersuchung von SNYDER et al.(1972) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- die Werte der nach der build-up-Faktor-Methode berechneten spezifischen absorbierten Bruchteile liegen wegen des größeren Rückstreubeitrages des unendlichen Mediums im allgemeinen über denjenigen nach der Monte-Carlo-Methode berechneten;
- beide Werte liegen umso näher, je kleiner der Variationskoeffizient des am Standardphantom nach der Monte-Carlo-Methode berechneten spezifischen absorbierten Bruchteils ist;
- der Wert des Quotienten jeweils zweier entsprechender spezifi-

scher absorbierter Bruchteile liegt nur in sehr wenigen Fällen außerhalb des Wertebereiches 0.5 bis 2.
Ausnahmen hiervon beziehen sich auf die Organe abweichender Dichte, nämlich Skelett und Lunge:

-- für das Skelett als target sollte der Wert der nach der build-up-Faktor-Methode berechneten spezifischen absorbierten Bruchteile durch Multiplikation mit dem Quotienten der Absorptionskoeffizienten von Knochen und Gewebe korrigiert werden, zumindest für Energien unterhalb von 0.1 MeV, da im Knochen mehr Sekundärelektronen als im weichen Gewebe entstehen;
-- für die Lunge als source sollte der Wert der nach der build-up-Faktor-Methode berechneten spezifischen absorbierten Bruchteile mit einem möglicherweise energieabhängigen Faktor von etwa 3 multipliziert werden, da in der build-up-Faktor-Berechnung die Lungenregion eine Masse von etwa 3000 g hat und dieses Gebiet weniger Photonen verlassen werden, als wenn seine Masse nur etwa 1000 g betragen würde;
-- mit einer entsprechenden Begründung können die Werte der nach der build-up-Faktor-Methode berechneten spezifischen absorbierten Bruchteile für das Skelett als source mit einem Korrekturfaktor von 2/3 multipliziert werden.

Durch Anwendung dieser Korrekturfaktoren, die wahrscheinlich nicht in allen Fällen umgekehrt proportional der Dichte sind, kann die Übereinstimmung der nach den beiden Methoden berechneten Werte der absorbierten Bruchteile im allgemeinen verbessert werden.

Insgesamt unterscheiden sich die nach den beiden Methoden berechneten entsprechenden Werte der spezifischen absorbierten Bruchteile — abgesehen von Lunge und Skelett — voneinander um weniger als einen Faktor 2 und liegen im Falle von Monte-Carlo-Ergebnissen mit kleinen Variationskoeffizienten innerhalb eines Bereiches von 20 - 30%. Zur Verdeutlichung sind in Abb.311/1 die Werte der nach den beiden Methoden berechneten spezifischen

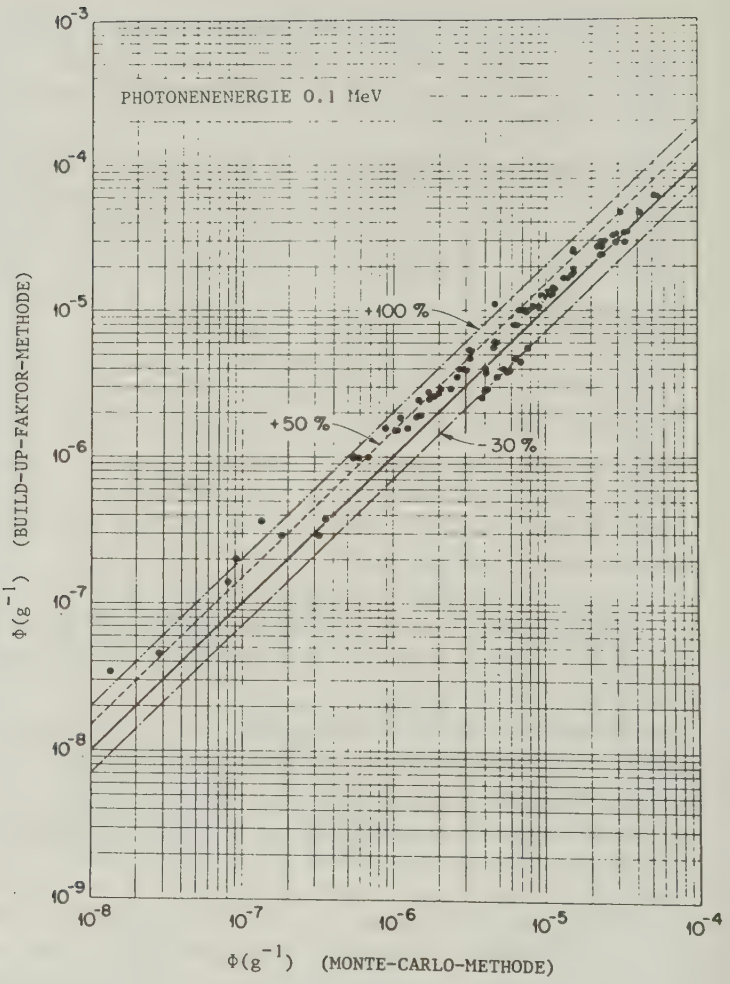


Abb.311/1: Vergleich von Werten spezifischer absorbierter Bruchteile Φ für eine Photonenenergie von 0.1 MeV, die nach der Monte-Carlo- und der build-up-Faktor-Methode berechnet wurden (nach SNYDER et al.1974)

absorbierten Bruchteile für eine Photonenenergie von 0.1 MeV gegeneinander aufgetragen. Bei Übereinstimmung liegen sie auf der dick eingezeichneten Diagonalen, tatsächlich streuen sie jedoch innerhalb der angegebenen Bereiche, wobei sich die Mehrzahl der stärker abweichenden Werte auf Skelett und Lunge beziehen dürfte.

Zur Ermittlung von Werten spezifischer absorbierter Bruchteile für kleine targets bieten sich neben der mit zu großer statistischer Unsicherheit behafteten Monte-Carlo-Berechnung in der ursprünglichen Form zwei Möglichkeiten: Erweiterung des targets auf eine größere target-Region, z.B. der Testes auf eine größere Genitalregion, wodurch der Wert des Variationskoeffizienten erniedrigt wird, oder Anwendung der build-up-Faktor-Methode. Diese erweist sich für kleine targets insofern als besonders geeignet, als ihre Zuverlässigkeit offensichtlich nicht von der Größe des targets abhängt (SNYDER 1974).

1974 wurde eine überarbeitete und erweiterte Fassung der früheren Tabellen absorbierter Bruchteile (SNYDER et al.1969) veröffentlicht (SNYDER et al.1974). Darin sind sowohl Verfeinerungen des Erwachsenen-Phantoms — insbesondere für Skelett und Knochenmark — als auch die eben beschriebenen Verfahren berücksichtigt: build-up-Faktor-Methode, Extrapolation von größeren Gebieten auf kleine targets, Reziprozitätstheorem, Extrapolation für sehr niedrige und sehr hohe Energien. Ein Nachteil der neuen Veröffentlichung besteht darin, daß die Werte der Variationskoeffizienten nicht mehr mitgeteilt werden.

Um eine zusammenfassende Abschätzung ihrer Größe vornehmen zu können, wurden aus drei Publikationen (SNYDER et al.1969, HILYER et al.1973, SNYDER 1973), in denen zwar Reziprozitätstheorem und Erweiterung der target-Region, jedoch noch nicht die build-up-Faktor-Methode berücksichtigt sind, Werte der Variationskoeffizienten für wichtige Organpaare und Energien von 50, 100 und 500 keV zusammengestellt (Tab.311/1). Sie sind in drei Gruppen eingeteilt: für den Fall der Identität von source und target (großes,

source	target	Variationskoeffizient (%) für Energien (keV) von 50	100	500
Gesamtkörper	Gesamtkörper	0.43	0.56	0.60
Leber	Leber	0.61	0.74	0.93
Schilddrüse	Schilddrüse	0.47	1.5	2.2
Gesamtkörper	rotes Kn.mark	1.1	1.3	1.9
Gesamtkörper	Leber	2.3	2.3	2.8
Gesamtkörper	Milz	6.1	6.3	8.2
Gesamtkörper	Ovarien	26	21	5.5 G
		1.1 R	1.4 R	1.9 R
Gesamtkörper	Testes	13	13	18
		0.34 R	0.41 R	0.43 R
Leber	Ovarien	4.8 R	3.7 R	4.1 R
Nieren	Ovarien	6.9 R	5.4 R	7.1 R
Skelett	Ovarien	0.76 R	0.83 R	1.4 R
Leber	Testes	29 R	17 R	13 R
Nieren	Testes	>30 R	30 R	24 R
Skelett	Testes	1.4 R	1.3 R	1.7 R

Tab.311/1: Werte der Variationskoeffizienten absorbierter bzw. spezifischer absorbierter Bruchteile für ausgewählte source-target-Paare, zusammengestellt aus SNYDER et al. (1969), HILYER et al.(1973), SNYDER et al.(1973). R/G: der betreffende spezifische absorbierte Bruchteil wurde unter Benutzung des Reziprozitätstheorems (R) bzw. für ein erweitertes target-Gebiet (G) ermittelt.

mittleres, kleines Organ), für spezifische absorbierte Bruchteile vom Gesamtkörper auf einige Organe sowie für spezifische absorbierte Bruchteile von einigen Organen auf die Gonaden. Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Gültigkeit des Reziprozitätstheorems innerhalb einiger weniger, maximal 12%, läßt sich aus Tab.311/1 zusammenfassend folgendes entnehmen: größenordnungsmäßig beträgt der Variationskoeffizient der absorbierten Bruchteile

- von Gesamtkörper und Organen auf sich selbst 1%
- vom Gesamtkörper auf die meisten Organe 5%
- vom Gesamtkörper auf die Gonaden 10%
- von ausgewählten Organen auf die Ovarien 10%
- von ausgewählten Organen auf die Testes 30%

Bei diesen Abschätzungen wurde noch nicht die build-up-Faktor-Methode berücksichtigt, mit Hilfe derer in der oben erwähnten überarbeiteten Zusammenstellung spezifischer absorbierter Bruchteile (SNYDER et al.1974) gerade die Werte für die Gonaden als targets berechnet wurden, so daß die hier gegebene Abschätzung eher konservativ sein dürfte.

3.1.2 Dosis als Funktion von Konstitution und Alter

Sind die biokinetischen Daten eines target-Organs τ bekannt, so setzt sich die Dosis D_τ in diesem Organ aus folgenden Beiträgen zusammen:

- nicht-durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität im target-Organ τ,
- durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität im target-Organ τ,
- durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität in den übrigen source-Organen σ,
- durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität im Restkörper RK:

$$D_\tau = D_{nd,\tau\leftarrow\tau} + D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau} + \sum_\sigma D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} + D_{\gamma,\tau\leftarrow RK} \qquad 312/1$$

Sind die biokinetischen Daten des target-Organs τ nicht explizit bekannt, so wird die kumulierte Aktivitätskonzentration im target-Organ derjenigen des Restkörpers gleichgesetzt. In diesem Fall entfällt der Term $D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau}$ in Gleichung 312/1; er wird unter $D_{\gamma,\tau\leftarrow RK}$ subsummiert.

Es soll im folgenden untersucht werden, wie sich bei Modifizierung des Standardphantoms — z.B. für Erwachsene unterschiedlicher Konstitution und für Kinder — die target-Dosis ändert und wie groß die Abweichung der Dosiswerte für Standard- und modifiziertes Phantom werden kann.

Die target-Dosis $D_{nd,\tau\leftarrow\tau}$ aufgrund der nicht-durchdringenden Strahlung ändert sich bei bekannten, konstanten biokinetischen Daten des target-Organs gemäß Gleichung 211/1 umgekehrt proportional der target-Masse m_τ bei im übrigen unveränderten Bedingungen:

$$D_{nd,\tau\leftarrow\tau} \sim m_\tau^{-1} \qquad 312/2$$

Sind die biokinetischen Daten des target-Organs nicht explizit bekannt, so wird wiederum die kumulierte Aktivitätskonzentration in diesem Organ derjenigen des Restkörpers gleichgesetzt. Daraus resultiert eine umgekehrt proportionale Abhängigkeit von $D_{nd,\tau\leftarrow\tau}$ von der Restkörper- und damit näherungsweise von der Gesamtkörpermasse m_{GK}:

$$D_{nd,\tau\leftarrow\tau} \sim m_{GK}^{-1} \qquad 312/3$$

Die target-Dosis $D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau}$ aufgrund der durchdringenden Strahlung der (bekannten) kumulierten Aktivität in τ folgt (vgl.2.1.2.2) für nicht zu niedrige Energien bei sonst unveränderten Bedingungen näherungsweise einer Beziehung der Form

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau} \sim m_{\tau}^{-2/3} \qquad 312/4$$

Analog gilt näherungsweise

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow RK} \sim m_{GK}^{-2/3} \qquad 312/5$$

Am unübersichtlichsten und bisher am wenigsten untersucht ist die durch Modifizierung des Standardphantoms bedingte Änderung der target-Dosis $D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}$ aufgrund der durchdringenden Strahlung von Aktivität in anderen source-Organen σ. Sie soll im folgenden etwas ausführlicher diskutiert werden:

Bei Modifizierungen des Standardphantoms ändern sich drei Größen, die auf die Dosis $D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}$ von Einfluß sein könnten:
- Abstand von source- und target-Organ voneinander,
- Größe und Form des source-Organs σ,
- Größe und Form des target-Organs τ.

Für einen punktförmigen γ-Strahler σ und zwei punktförmige targets τ und τ' im Abstand x bzw. x' von der Quelle σ wird das Verhältnis der spezifischen absorbierten Bruchteile (für den Idealfall eines unendlichen, homogenen Mediums) durch die bereits in 2.1.2.2 erwähnte Beziehung

$$\frac{\Phi(x')}{\Phi(x)} = \left(\frac{x}{x'}\right)^2 e^{\mu(x-x')} \frac{B_{en}(\mu x')}{B_{en}(\mu x)} \qquad 312/6$$

beschrieben. Der Faktor, um den sich der absorbierte bzw. der spezifische absorbierte Bruchteil bei einer Änderung des Abstandes zwischen source und target von x auf x' ändert, wurde für ausgewählte Randbedingungen für den Erwachsenen und das Neugeborene berechnet:

Nach Abb.212/2 liegt das mittlere Gewicht des Mannes zwischen 30 und 55 Jahren bei 75 kp mit einer Standardabweichung von

Körpergröße/ Abstand x (cm)	E(MeV)	$\frac{m'_T}{m_T}$	$\left(\frac{x}{x'}\right)^2$	$e^{\mu(x-x')}$	$\frac{B_{en}(\mu x')}{B_{en}(\mu x)}$	$\frac{\phi(x')}{\phi(x)}$	$\frac{\Phi(x')}{\Phi(x)}$
145/10	0.030	0.84	1.35	1.60	0.90	1.63	1.94
	0.100			1.27	0.80	1.15	1.37
	0.300			1.18	0.86	1.15	1.37
	1.0			1.10	0.93	1.16	1.38
145/50	0.030	0.84	1.35	10.6	0.87	10.4	12.4
	0.100			3.24	0.70	2.56	3.05
	0.300			2.28	0.74	1.91	2.27
	1.0			1.64	0.84	1.56	1.86
188/10	0.030	1.21	0.83	0.71	1.07	0.76	0.63
	0.100			0.85	1.16	0.99	0.82
	0.300			0.89	1.11	0.99	0.82
	1.0			0.93	1.05	0.98	0.81
188/50	0.030	1.21	0.83	0.19	1.10	0.21	0.17
	0.100			0.43	1.26	0.54	0.45
	0.300			0.55	1.22	0.67	0.55
	1.0			0.70	1.12	0.78	0.64

Tab.312/1: Berechnung des Änderungsfaktors absorbierter bzw. spezifischer absorbierter Bruchteile nach Gleichung 312/6 für Organpaare, deren Massenzentren im Standardphantom 10 bzw. 50 cm voneinander entfernt sind, bei Schrumpfung bzw. Vergrößerung des Standardphantoms von 170 cm Körpergröße auf 145 bzw. 188 cm.
Es bedeuten; E Energie, m_T Masse des target-Organs, x Abstand der Massenzentren eines Organpaares, $B_{en}(\mu x)$ build-up-Faktor, $\phi(x)$ absorbierter Bruchteil, $\Phi(x)$ spezifischer absorbierter Bruchteil.
Ungestrichene Größen beziehen sich auf das Standardphantom, gestrichene Größen auf das modifizierte Phantom.

±10 kp, also in dem Bereich von 65 - 85 kp. Die diesen Gewichtsangaben entsprechenden mittleren Größen sind 157 und 188 cm. Bei der Frau lauten die entsprechenden Werte 59 - 67 kp und 145 - 173 cm.

In Tab.312/1 sind Ergebnisse von Berechnungen nach Gleichung 312/6 für folgende Parameter dargestellt:

- Körpergrößen: 145 und 188 cm entsprechend 59 und 85 kp Körpergewicht
- Ausgangswerte des source-target-Abstandes x: 10 und 50 cm
- Photonenenergien: 0.03, 0.1, 0.3 und 1 MeV
- Masse des target-Organs: gegenüber dem Standardphantom von 70 kg entsprechend Körpergröße und -gewicht um den Faktor 59/70 = 0.84 bzw. 85/70 = 1.21 variiert.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß das Verhältnis der spezifischen absorbierten Bruchteile bei den untersuchten Modifizierungen des Standardphantoms zur Anpassung an unterschiedliche "Konstitutionen" des erwachsenen Patienten in guter Näherung durch den Exponentialterm $\exp\{\mu(x-x')\}$ beschrieben wird. Da die Dosis dem spezifischen absorbierten Bruchteil proportional ist, folgt damit innerhalb der oben angegebenen Grenzen für das "konstitutions"-abhängige Erwachsenen-Phantom

$$D_{\gamma,\tau+\sigma}^{Erw} \sim e^{-\mu x} \qquad 312/7$$

Für x, das ursprünglich den Abstand des punktförmigen targets von der punktförmigen source in einem unendlichen, homogenen Medium beschreibt, ist näherungsweise der Abstand der Massenzentren von source- und target-Organ im inhomogenen, endlichen Phantom einzusetzen.

Läßt man das Standardphantom auf die Maße eines Neugeborenen schrumpfen, nämlich von einer Rumpflänge von 70 cm auf eine solche von 23 cm und von 70 kg auf 3.15 kg, so werden sich die entsprechenden Dosisanteile $D_{\gamma,\tau+\sigma}$ erheblich stärker ändern als beim

Übergang auf ein Erwachsenen-Phantom anderer "Konstitution". Für drei verschiedene Abstände x zwischen punktförmiger source und punktförmigem target bzw. zwischen den Massenzentren von source- und target-Organ sowie 4 Energien zwischen 0.03 und 1 MeV lassen sich die Faktoren, um die sich absorbierte bzw. spezifische absorbierte Bruchteile ändern, Tab.312/2 entnehmen.

Rumpflänge/ Abstand x (cm)	E(MeV)	$\frac{m'_T}{m_T}$	$\left(\frac{x}{x'}\right)^2$	$e^{\mu(x-x')}$	$\frac{B_{en}(\mu x')}{B_{en}(\mu x)}$	$\frac{\phi(x')}{\phi(x)}$	$\frac{\Phi(x')}{\Phi(x)}$
23/10	0.030	0.045	9.18	9.56	0.52	2.04	45.3
	0.100			3.08	0.29	0.37	8.22
	0.300			2.20	0.47	0.42	9.33
	1.00			1.60	0.70	0.46	10.2
23/16.5	0.030	0.045	9.18	41	0.48	8	178
	0.100			6.41	0.20	0.52	11.6
	0.300			3.69	0.34	0.51	11.3
	1.00			2.18	0.59	0.53	11.8
23/50	0.030	0.045	9.18	80 000	2.13	69 800	$1.55 \cdot 10^6$
	0.100			278	0.10	11.4	253
	0.300			52.1	0.15	3.20	71.1
	1.00			10.7	0.35	1.53	34

Tab.312/2: Berechnung des Änderungsfaktors absorbierter bzw. spezifischer absorbierter Bruchteile nach Gleichung 312/6 für Organpaare, deren Massenzentren im Standardphantom 10, 16.5 bzw. 50 cm voneinander entfernt sind, bei Schrumpfung des Standardphantoms von 70 auf 23 cm Rumpflänge.
Erläuterungen siehe Tab.312/1.

Für die beiden Abstandswerte 10 und 16.5 cm und Energien oberhalb von etwa 100 keV wird die Änderung des spezifischen absorbierten Bruchteils in guter Näherung durch den Faktor $(x/x')^2$ beschrieben. Für den Abstand von 50 cm läßt sich keine solch einfache Näherung angeben. Im Falle großer source-target-Abstände und/oder geringer Energie ist der Beitrag $D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}$ zur Gesamtdosis D_τ ohnehin so gering, daß sein Verhalten im modifizierten Phantom von untergeordnetem Interesse wird. Für nicht zu große Organabstände x und nicht zu kleine Energien gilt also bei Schrumpfung des Standardphantoms auf die Abmessungen und das Gewicht eines Neugeborenen näherungsweise

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}^{\text{Neugeb}} \sim \frac{1}{x^2} \qquad 312/8$$

Bei Schrumpfung des Standardphantoms auf Abmessungen, die denen von Kindern entsprechen, kann man die nicht vereinfachte Beziehung 312/6 verwenden:

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} \sim \frac{e^{-\mu x}}{x^2} \; B_{en}(\mu x) \qquad 312/9$$

YAMAGUCHI et al.(1975) schlugen vor, einen effektiven linearen Absorptionskoeffizienten gemäß der Beziehung

$$\mu_{eff} = \mu - \frac{\ln B_{en}(\mu x)}{x} \qquad 312/10$$

einzuführen, sodaß in

$$e^{-\mu_{eff} \cdot x} = B_{en}(\mu x) \cdot e^{-\mu x} \qquad 312/11$$

das auf der rechten Seite stehende Produkt auf einfache Art mit einem über eine geeignete Anzahl von mittleren freien Weglängen der γ-Strahlung gemittelten Wert von μ_{eff} anzunähern ist. Zur Überprüfung dieser Näherung wurden die Werte von μ_{eff} für die Energien von 0.15, 0.2, 0.4, 1.0 und 1.5 MeV für 1, 2, 3, 4 und 5

Nach Gleichung 312/11 berechnete Werte (×) des effektiven linearen Absorptionskoeffizienten μ_{eff} als Funktion der Energie E für 1-5 freie Weglängen

o daraus berechnete Mittelwerte von μ_{eff} als Funktion der Energie E

Δ von YAMAGUCHI et al. (1975) berechnete Mittelwerte von μ_{eff} als Funktion der Energie E (siehe Text)

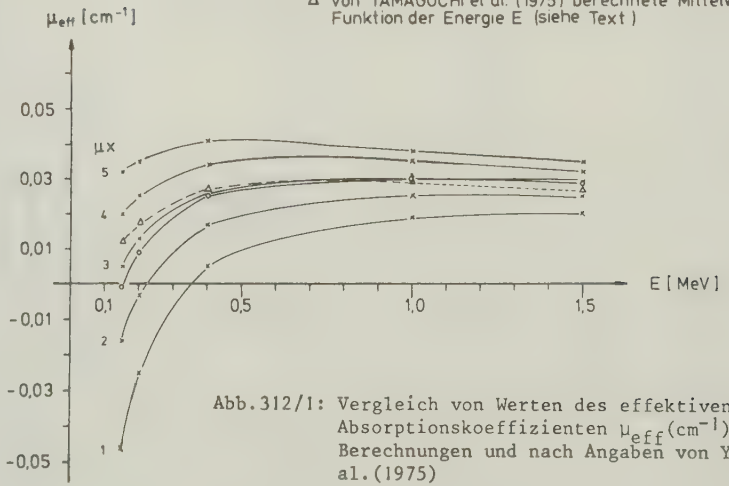


Abb.312/1: Vergleich von Werten des effektiven linearen Absorptionskoeffizienten $\mu_{eff}(cm^{-1})$ nach eigenen Berechnungen und nach Angaben von YAMAGUCHI et al.(1975)

mittlere freie Weglängen berechnet und für jede Energie gemittelt. Sie sind in Abb.312/1 den von YAMAGUCHI et al.(1975) angegebenen Werten gegenübergestellt, die nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate aus jeweils 20 Werten innerhalb des Bereiches von 5 mittleren freien Weglängen der γ-Strahlung ermittelt wurden. Man erkennt, daß mit fallender Energie die Streuung der Werte von μ_{eff} um ihren Mittelwert immer größer wird.

Für die praktisch wichtigen γ-Energien von 141 und 364 keV und die oben diskutierten modifizierten Phantome von 145 bzw. 188 cm Körpergröße sowie das Neugeborenen-Phantom von 23 cm Rumpflänge wurde der Änderungsfaktor der spezifischen absorbierten Bruchteile bei diesen Modifizierungen des Standardphantoms für die source-target-Abstände 10 und 50 cm sowie 16.5 cm auf drei Arten berechnet:

- nach der für punktförmige sources und targets streng gültigen Gleichung 312/6,
- nach der von YAMAGUCHI et al.(1975) angegebenen Näherung unter Benutzung von ihm angegebener effektiver Absorptionskoeffizienten sowie
- nach den oben vorgeschlagenen sehr einfachen Näherungen 312/7 und 312/8.

Die Ergebnisse sind in Tab.312/3 zusammengefaßt. Es zeigt sich,daß für diejenigen Modifizierungen des Standardphantoms, die Erwachsenen unterschiedlicher Konstitution entsprechen, die einfache Näherung gemäß Gleichung 312/7 ausreichend ist und im Mittel die hier durchgerechneten 8 Spezialfälle eine geringere Abweichung von der exakten Lösung haben als die Ergebnisse nach YAMAGUCHI. Beide Näherungslösungen erweisen sich jedoch als ungeeignet für das auf Neugeborenen-Maße geschrumpfte Standardphantom bei großen source-target-Abständen (50 cm).

An einem Beispiel von praktischem Interesse soll gezeigt werden, wie einfach sich nach Gleichung 312/7 die Änderung des Dosisbeitrages $D_{\gamma,T\leftarrow\odot}$ berechnen läßt. Es soll die Änderung der Dosis in

Phantom	x(cm)	$\Phi(x')/\Phi(x)$ für E = 141 keV und prozentuale Abweichung von (1)				
		(1)	(2)		(3)	
Erwachsener (145 cm)	10	1.37	1.38	+1 %	1.24	-9 %
	50	2.78	1.47	-47%	2.90	+4 %
Erwachsener (188 cm)	10	0.81	0.82	+1 %	0.86	+6 %
	50	0.49	0.78	+59%	0.47	+4 %
Neugeborenes	10	8.39	10.0	+19%	9.18	+9 %
	16.5	11.3	10.5	-7 %	9.18	+19%
	50	150	13.7			

Phantom	x(cm)	$\Phi(x')/\Phi(x)$ für E = 364 keV und prozentuale Abweichung von (1)				
		(1)	(2)		(3)	
Erwachsener (145 cm)	10	1.39	1.40	+1 %	1.17	-16%
	50	2.19	1.63	-26%	2.16	-1 %
Erwachsener (188 cm)	10	0.81	0.81	0 %	0.90	+11%
	50	0.57	0.72	+26%	0.58	+2 %
Neugeborenes	10	9.78	11.0	+12%	9.18	-6 %
	16.5	11.4	12.4	+9 %	9.18	-19%
	50	62.3	22.7			

Tab.312/3: Änderungsfaktoren spezifischer absorbierter Bruchteile für Abstände zwischen den Massenzentren eines Organpaares von 10, 16.5 und 50 cm im Standardphantom beim Übergang zum Erwachsenen-Phantom von 145 und 188 cm Körpergröße bzw. zum Neugeborenen-Phantom von 23 cm Rumpflänge für die Energien 141 und 364 keV.
(1): Exakte Lösung nach Gleichung 312/6
(2): Näherungslösung nach YAMAGUCHI, Gleichung 312/6 mit 312/11
(3): Vorgeschlagene einfache Näherungslösung nach Gleichung 312/7 (Erwachsener)bzw. 312/8 (Neugeborenes)
Zusätzlich sind die Abweichungen der Ergebnisse (2) und (3) von den Ergebnissen (1) in % angegeben.

den Gonaden von der Aktivität eines 140 keV-Strahlers in der Leber bei Änderung des jeweiligen Organabstandes um 15% (10% Variation in der Gesamtkörperlänge plus 5% für individuelle anatomisch-topographische Abweichungen) ermittelt werden.

Unter Benutzung der bei YAMAGUCHI et al.(1975) angegebenen Koordinaten der Massenzentren von Leber, Ovarien und Testes erhält man als mittlere Abstände zwischen Leber und Testes bzw. Leber und Ovarien die Werte 34.5 bzw.19.4 cm. Mit $\mu = 0.153\ cm^{-1}$ errechnet sich daraus eine Änderung von $D_{\gamma,Test\leftarrow Leb}$ um den Faktor 2.2 bzw. 0.45, für die Ovarien eine Änderung von $D_{\gamma,Ov\leftarrow Leb}$ um den Faktor 1.6 bzw. 0.64.

Die von SNYDER et al.(1973) für Standard- sowie geschrumpfte Phantome entsprechend den Altersstufen 0, 1, 5, 10 und 15 Jahre direkt nach einer Monte-Carlo-Methode ermittelten Dosiswerte (rd/Photon) von verschiedenen Organen auf die Gonaden bieten eine Möglichkeit, die nach der build-up-Faktor-Methode erhaltenen Änderungsfaktoren der spezifischen absorbierten Bruchteile bei Modifizierungen des Standardphantoms zu überprüfen. Dieser Vergleich wurde wiederum für Photonen von 140 keV, die Leber als source und Ovarien sowie Testes als targets durchgeführt. Aus den bei HILYER et al.(1973) angegebenen Schrumpfungsfaktoren für die einzelnen Körperachsen wurden zunächst die Koordinaten der Massenzentren dieser drei Organe und daraus die Abstände Leber-Ovarien und Leber-Testes für die einzelnen Altersstufen errechnet. Ihre Werte ergeben sich zu 6.1, 7.9, 11.7, 14.0, 17.2, 18.6 cm bzw. 11.0, 15.9, 21.8, 26.4, 32.1, 34.4 cm. Aus den publizierten Dosiswerten D' (rd/Photon) erhält man spezifische absorbierte Bruchteile gemäß der Beziehung

$$\Phi = 6.25 \cdot 10^{7}\ D'/E \qquad 312/12$$

und für E = 0.14 MeV gemäß

$$\Phi = 4.46 \cdot 10^{8}\ D'$$

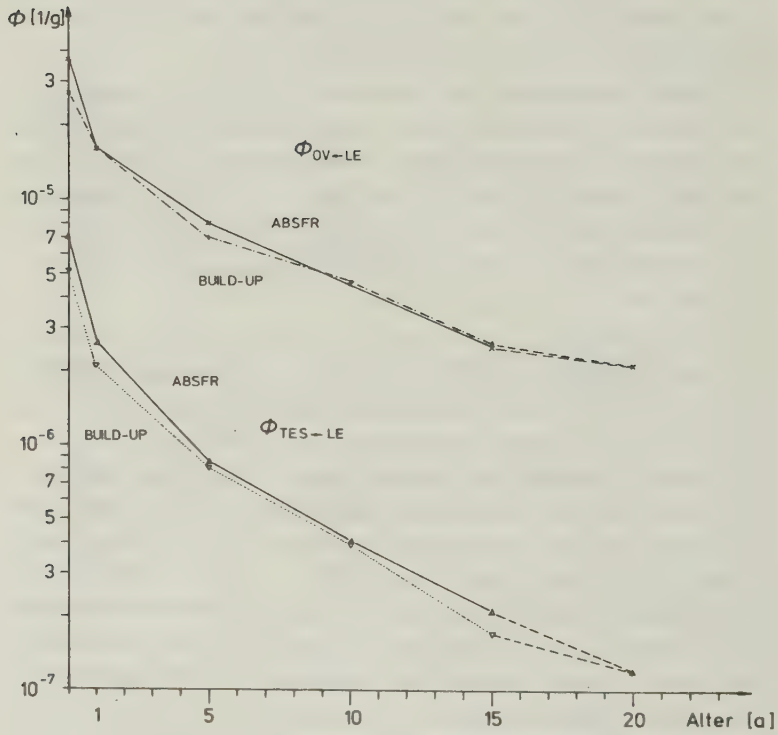


Abb.312/2: Vergleich spezifischer absorbierter Bruchteile Φ von Leber auf Ovarien bzw. Testes für eine Photonenenergie von 140 keV, berechnet nach unterschiedlichen Verfahren:
ABSFR: Monte-Carlo-Methode für Standard- und geschrumpfte Phantome (SNYDER et al.1973);
BUILD-UP: Modifizierung der absorbierten Bruchteile für das Standardphantom mit Änderungsfaktoren, die nach Gleichung 312/6 berechnet wurden.

Die Ergebnisse der vergleichenden Berechnungen sind in Abb. 312/2 dargestellt. Die Werte für das Neugeborene unterscheiden sich um knapp 30%, für die übrigen Phantome um teilweise deutlich weniger als 20%.

Es bleibt schließlich die Frage zu klären, wie sich eine Änderung der Größe von source- oder target-Organ bei konstantem Abstand der Massenzentren auf die Dosis $D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}$ auswirkt. Ergebnisse von exakten Berechnungen zu dieser Frage (Auswertung des 6-dimensionalen Integrals über Gleichung 2122/2 nach einer Monte-Carlo-Methode für verschiedene Organgrößen) liegen nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, daß für nicht zu geringe Abstände in Relation zu den Organabmessungen die Dosis $D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}$ relativ unempfindlich gegenüber der Organgröße ist. Dies wird bestätigt durch experimentelle Untersuchungen von MEI et al.(1975), der für je 5 verschiedene mit ^{137}Cs bzw. ^{60}Co gefüllte Blasen- (100 - 500 g) und Magenphantome (200 - 700 g) keine signifikanten Änderungen der Werte der spezifischen absorbierten Bruchteile in den einzelnen Organen des Standardphantoms nachweisen konnte.

Zusammenfassend lassen sich die Änderungen der einzelnen Dosisbeiträge in Gleichung 312/1 bei Modifizierung des Standardphantoms folgendermaßen beschreiben: für targets mit bekannten (links) bzw. unbekannten (rechts) biokinetischen Daten gelten folgende Proportionalitäten: 312/13

$$D_{np,\tau\leftarrow\tau} \sim m_\tau^{-1} \qquad\qquad m_{GK}^{-1} \sim D_{np,\tau\leftarrow\tau} +$$

$$+ D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau} \sim m_\tau^{-2/3}$$

$$+ D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} \sim \frac{e^{-\mu x}}{x^2} B_{en}(\mu x) \sim \left\langle \begin{array}{c} e^{-\mu x}\ (\text{Erw}) \\ x^{-2}\ (\text{Neugeb}) \\ \frac{e^{-\mu_{eff} x}}{x^2} \end{array} \right\rangle \sim \frac{e^{-\mu x}}{x^2} B_{en}(\mu x) \sim D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} +$$

$$+ D_{\gamma,\tau\leftarrow RK} \sim m_{GK}^{-2/3} \qquad\qquad m_{GK}^{-2/3} \sim D_{\gamma,\tau\leftarrow RK}$$

$$D_\tau \sim ? \qquad\qquad ? \sim D_\tau$$

Damit läßt sich keine allgemeine Voraussage machen, wie sich target-Dosen bei Modifizierung des Standardphantoms ändern. Diese Änderung kann nur für ein gegebenes Radionuklid unter Kenntnis seiner durchdringenden und nicht-durchdringenden Strahlungskomponenten und für eine vorgegebene Aktivitätsverteilung abgeschätzt werden.

Zur Zeit ist eine alternative Möglichkeit zur Abschätzung der Dosisänderung nach Gleichung 312/13 nur für das Radionuklid ^{99m}Tc, einige ausgewählte source-Organe und die Phantome des 1-, 5- und 15-jährigen Kindes gegeben, da bisher nur für diese Fälle nach einer Monte-Carlo-Methode berechnete spezifische absorbierte Bruchteile zur Verfügung stehen. Die Vervollständigung dieser Daten für weitere Organe, Radionuklide und Phantome ist von großem Interesse, zumal die Näherungslösung 312/13 auf kompliziertere Organe wie Skelett und rotes Knochenmark, für die die Angabe eines Massenzentrums nicht sinnvoll ist, und für niedrige Energien nicht anwendbar ist.

3.1.3 Dosiswerte für ein Radiopharmakon mit bekannten biokinetischen Daten

Die Abhängigkeit einzelner Dosiswerte von Modifizierungen des Standardphantoms soll im folgenden für das Radiopharmakon ^{99m}Tc-S-Kolloid untersucht werden. Als Werte der normierten kumulierten Aktivität $\tilde{A}'(h)$ wurden gewählt (HWANG et al.1976b): Leber 7.36, Milz 0.606, rotes Knochenmark 0.433, Restkörper 0.260. Auf der Grundlage der von HWANG et al.(1976b) für das Phantom des 1- und 5-jährigen Kindes und der von R.M.JONES et al.(1976) für das Phantom des 15-jährigen Kindes nach einer Monte-Carlo-Methode ermittelten absorbierten Bruchteile für das Photonenspektrum von ^{99m}Tc wurden Werte der γ-Dosis in Leber, Milz, rotem Knochenmark, Ovarien und Testes berechnet und um den Dosisanteil aufgrund nichtdurchdringender Strahlung nach Gleichung 211/1 ergänzt.

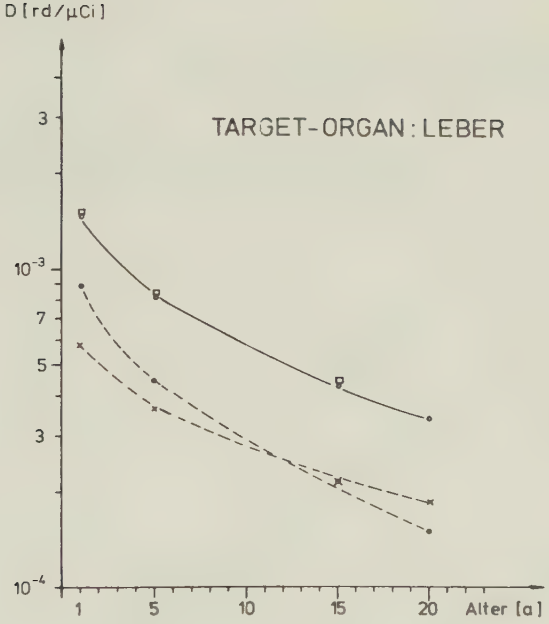


Abb.313/1: Altersabhängigkeit der Energiedosis in der Leber pro µCi applizierter Aktivität, berechnet für die Phantome des Erwachsenen sowie des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes für das Radiopharmakon ^{99m}Tc-S-Kolloid

o: Gesamtdosis nach der Monte-Carlo-Methode

□: Gesamtdosis nach Gleichung 312/13

•: Dosisanteil aufgrund der nicht-durchdringenden Strahlung

x: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität in der Leber

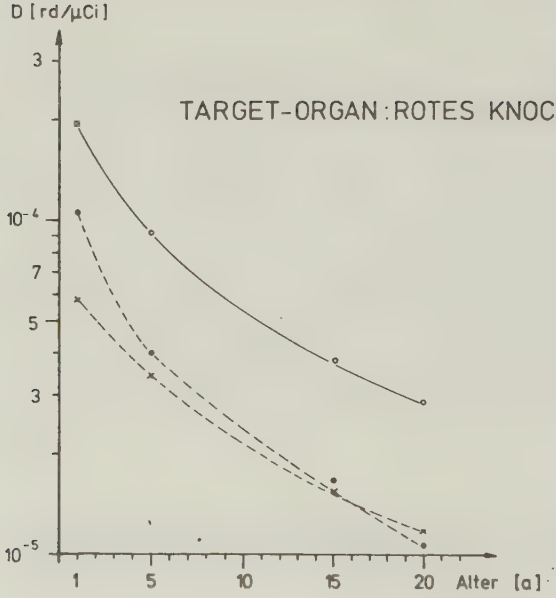


Abb.313/2: Altersabhängigkeit der Energiedosis im roten Knochenmark pro µCi applizierter Aktivität, berechnet für die Phantome des Erwachsenen sowie des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes für das Radiopharmakon ^{99m}Tc-S-Kolloid

o: Gesamtdosis

•: Dosisanteil aufgrund der nicht-durchdringen Strahlung der kumulierten Aktivität im roten Knochenmark

x: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität in der Leber

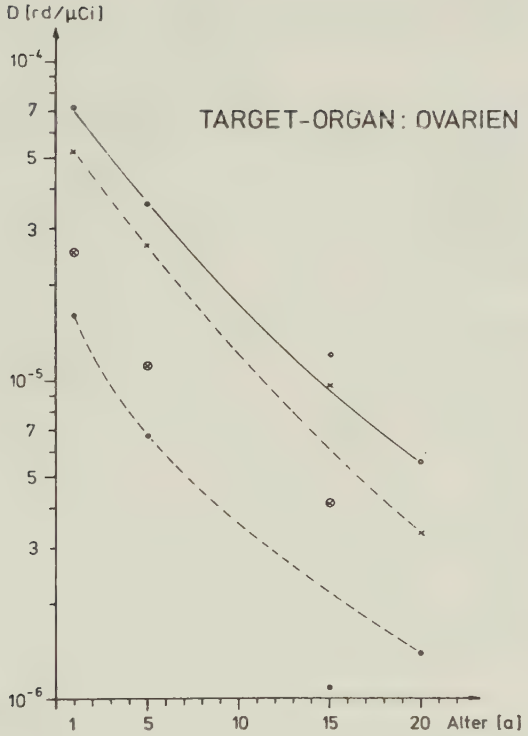


Abb.313/3: Altersabhängigkeit der Energiedosis in den Ovarien pro µCi applizierter Aktivität, berechnet für die Phantome des Erwachsenen sowie des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes für das Radiopharmakon ^{99m}Tc-S-Kolloid

o: Gesamtdosis

x: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität in der Leber

⊗: gleicher Dosisanteil, jedoch berechnet nach der build-up-Faktor-Methode

•: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität im roten Knochenmark

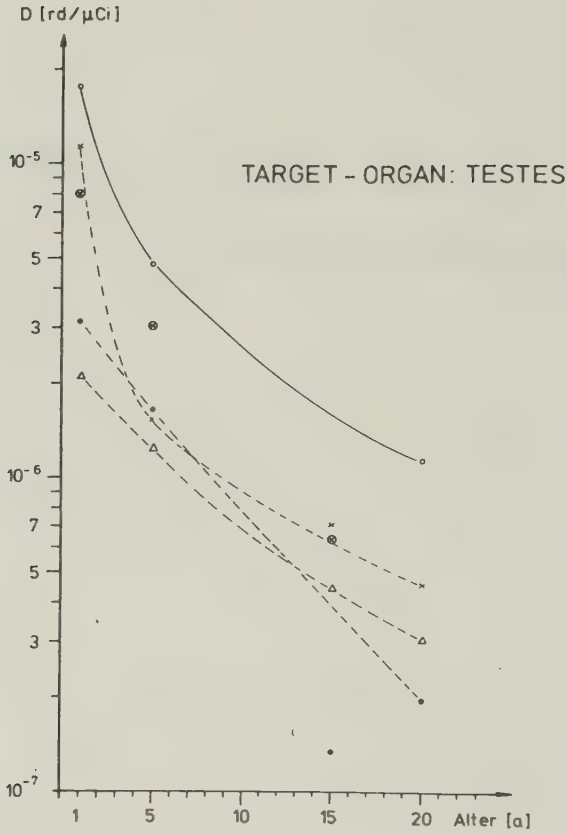


Abb.313/4: Altersabhängigkeit der Energiedosis in den Testes usw. (s.Erklärung zu Abb.313/1-3)
o: Gesamtdosis
x: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität in der Leber
⊗: gleicher Dosisanteil, jedoch berechnet nach der build-up-Faktor-Methode
•: Dosisanteil aufgrund der durchdringenden Strahlung der kumulierten Aktivität im roten Knochenmark
Δ: Dosisanteil aufgrund der kumulierten Aktivität im Restkörper

Entsprechende Dosisberechnungen für das Standardphantom wurden auf der Grundlage der von SNYDER et al.(1974) publizierten S-Werte (Dosisleistung pro µCi) durchgeführt.

Ein Teil der Ergebnisse ist in Abb.313/1-4 graphisch dargestellt. Daraus läßt sich folgendes entnehmen:

- die Dosis in der Leber rührt fast ausschließlich von der in ihr enthaltenen kumulierten Aktivität her. Bis zum Phantom des 15-jährigen Kindes übertrifft der Dosisanteil aufgrund der nicht-durchdringenden Strahlung die γ-Dosis; erst beim Erwachsenen kehrt sich dieses Verhältnis um;
- nach der nicht-durchdringenden Strahlung aufgrund der Aktivität im roten Knochenmark liefert die durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität in der Leber den größten Beitrag zur Dosis im roten Knochenmark; beim Erwachsenen überwiegt er sogar. Die γ-Strahlung aufgrund der Aktivität im roten Knochenmark trägt nur wenig zur Dosis im roten Knochenmark bei;
- zur Dosis in den Ovarien liefert die durchdringende Strahlung aufgrund der Aktivität in der Leber den größten Beitrag vor der durchdringenden Strahlung aufgrund der Aktivität im roten Knochenmark. Die Werte für das Phantom des 15-jährigen Kindes wurden für den Kurvenverlauf nicht berücksichtigt, da sie zu stark abweichen;
- auch für die Testes als target-Organ wurden die Werte des Phantoms des 15-jährigen Kindes aus dem gleichen Grunde nicht berücksichtigt. Reduziert man den angegebenen absorbierten Bruchteil von Gesamtkörper auf Testes um einen Faktor 10, so wird die resultierende target-Dosis mit den übrigen Ergebnissen verträglich. Wiederum liefert die Strahlung aufgrund der Aktivität in der Leber den größten Beitrag zur Gesamtdosis in den Testes, es folgt die Strahlung aufgrund der Aktivität im roten Knochenmark und im Restkörper.

Versucht man vergleichbare Ergebnisse aus den Dosiswerten für das Standardphantom unter Benutzung von Gleichung 312/13 zu erhal-

ten, so ergibt sich folgendes:

- die nach dem $m^{-2/3}$-Gesetz und der Monte-Carlo-Methode berechneten Werte der Leberdosis stimmen ausgezeichnet überein; unter Einschluß des Dosisanteils aufgrund der nicht-durchdringenden Strahlung weichen sie nur um 1 - 4% voneinander ab;
- für das rote Knochenmark (ebenso wie für das Skelett) läßt sich kein sinnvolles Massenzentrum angeben, von dem aus für die verschiedenen Phantome Entfernungen zum Massenzentrum der Leber bestimmt werden könnten, von deren Aktivität der größte Beitrag zur Dosis im roten Knochenmark aufgrund durchdringender Strahlung herrührt;
- der Beitrag der Aktivität in der Leber zur Ovarialdosis ist nach der build-up-Faktor-Methode (unter Benutzung der Dosis-Änderungsfaktoren nach Gleichung 312/6 bzw. Abb.312/2) für die drei Kinder-Phantome nur etwa halb so groß wie nach der Monte-Carlo-Methode. Dies kann damit erklärt werden, daß
  1. die zugrundegelegten neuen Kinder-Phantome eine von den "geschrumpften" Phantomen abweichende Anordnung und Größe der Organe und damit einen abweichenden Abstand der Organ-Massenzentren voneinander haben;
  2. die Monte-Carlo-Berechnungen für weit entfernte, kleine targets mit einem größeren statistischen Fehler behaftet sind, als wenn sie nach dem Reziprozitätstheorem (oder der build-up-Faktor-Methode) berechnet worden wären;
  3. die Monte-Carlo-Methode auf das vollständige Photonen-Spektrum des ^{99m}Tc einschließlich der niederenergetischen Photonen mit Energien um 20 keV (Emissionswahrscheinlichkeit etwa 9% derjenigen der Photonen von 141 keV) angewendet wurde, während für die Berechnungen nach der build-up-Faktor-Methode nur die Energie von 141 keV berücksichtigt wurde.

Über den Einfluß der Aktivität im roten Knochenmark auf die Ovarialdosis in Abhängigkeit vom Alter läßt sich keine Aussage machen, da kein sinnvolles Massenzentrum für das rote Knochenmark anzugeben ist;

- entsprechendes gilt für die Dosis in den Testes. Der nach der Monte-Carlo-Methode berechnete Wert des Dosisbeitrages von der Aktivität in der Leber liegt für das Phantom des 15- und 1-jährigen Kindes höher (um 12 bzw. 42%), für das Phantom des 5-jährigen Kindes jedoch um 50% niedriger als der nach der build-up-Faktor-Methode berechnete. Die Altersabhängigkeit der Beiträge von der Aktivität im roten Knochenmark und im Restkörper läßt sich aus dem oben erwähnten Grund wiederum nur nach der Monte-Carlo-Methode abschätzen. Stellt man die bisher verfügbaren Daten für die γ-Dosis eines 140 keV-Strahlers vom Gesamtkörper auf die Testes zusammen, so ergeben sich, bezogen auf das Standardphantom, für die Phantome des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes folgende Änderungsfaktoren der Dosis:

Alter (a)	15	5	1	Bemerkungen:
Änderungs-faktoren	1.5	4.1	6.9	neue Phantome, Monte-Carlo-Methode (HWANG et al.1976b, JONES et al.1976)
	1.1	2.7	4.6	geschrumpfte Phantome, Reziprozitätstheorem (SNYDER et al.1973)
	1.4	3.3	5.1	geschrumpfte Phantome, Genitalregion (HILYER et al.1973)
	1.3	3.4	5.5	Mittelwerte
	1.2	2.3	3.6	$m^{-2/3}$-Regel (HILYER et al.1973)

Dieser Gegenüberstellung zufolge liefert die $m^{-2/3}$-Regel für die Dosis von Gesamtkörper auf Testes zu niedrige Werte der Änderungsfaktoren. Andererseits scheinen die Werte der spezifischen absorbierten Bruchteile für die neuen Phantome noch nicht von ähnlicher Konsistenz und Zuverlässigkeit zu sein wie diejenigen für das Standardphantom; durch zusätzliche Berechnungen nach den bereits früher für das Standardphantom geschilderten Verfahren des build-up-Faktors, des Reziprozitätstheorems und der Extra-

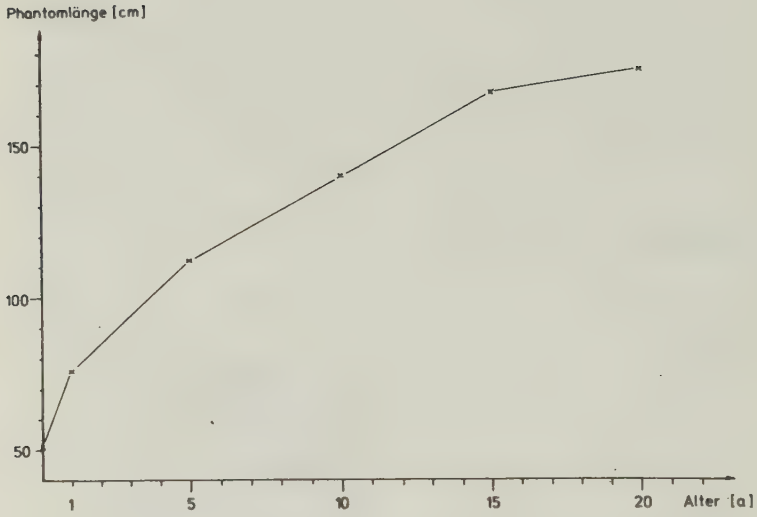


Abb.313/5: Gesamtkörperlänge der Phantome in Abhängigkeit vom Alter nach Daten von HILYER et al.(1973)

polation von größeren target-Regionen werden sich die Ergebnisse für die mit Sorgfalt neu entworfenen Phantome von Kindern verschiedener Altersstufen sicher noch verbessern lassen.

Die für die verschiedenen Altersstufen entsprechenden Phantome gewonnenen Ergebnisse mögen zu einer Abschätzung der Dosisänderung bei Anpassung des Standardphantoms an unterschiedlich große Erwachsene benutzt werden. Wie früher bereits dargestellt, beträgt die durchschnittliche Körpergröße ±1 Standardabweichung für Männer (18 - 55 Jahre) 174.5 cm ± 3.8%, für Frauen 162.6 cm ± 3.8%. Die Phantome für den Erwachsenen und die Kinder von 15, 10, 5, 1 und 0 Jahren haben Längen von 174, 167, 140, 112, 76 und 51 cm. Damit entspricht das Standardphantom bezüglich seiner Länge einem durchschnittlichen Mann. Trägt man die angegebenen Werte der Phantomlängen in Abhängigkeit vom Alter auf (Abb.313/5), so entspricht die Länge einer durchschnittlichen Frau derjenigen des Phantoms eines 14-jährigen Kindes mit dem Bereich einer Standardabweichung vom 13- bis zum etwa 16-jährigen. Für diese Länge von 162.6 cm ± 3.8% erhöhen sich gemäß den Abbildungen 313/1-4 die Dosiswerte im Vergleich zu denjenigen im Standardphantom für

- die Leber um den Faktor 1.34 ± 7%,
- das rote Knochenmark um den Faktor 1.41 ± 10%,
- die Ovarien um den Faktor 1.88 ± 17% und
- die Testes um den Faktor 1.54 ± 13%.

Berücksichtigt man, daß die durchschnittliche Frau zwar von der Größe her einem 14-jährigen Kind entsprechen mag, nicht jedoch vom Körperquerschnitt und der Organgröße her, so stellen diese Faktoren das Ergebnis einer Abschätzung nach oben dar.

In Anbetracht der Möglichkeit derartig großer Dosisunterschiede zwischen Männern und Frauen jeweils durchschnittlicher Körpergröße erscheint die Forderung nach Schaffung eines mathematischen Phantoms der Standard-Frau mindestens ebenso gerechtfertigt wie diejenige nach Schaffung der Kinder-Phantome.

Dem ausführlich diskutierten Beispiel des ^{99m}Tc-S-Kolloid mit seiner sehr organspezifischen, inhomogenen Verteilung soll im folgenden ein Beispiel eines Radiopharmakons gegenübergestellt werden, das sich durch eine relativ homogene Verteilung auszeichnet: besser noch als ^{99m}Tc Pertechnetat erscheint ^{99m}Tc-HSA hierzu geeignet. Unter der Annahme einer homogenen Verteilung im Gesamtkörper und einer effektiven Halbwertzeit, die gleich der physikalischen ist, wurden Dosiswerte pro mCi applizierter Aktivität für Leber, rotes Knochenmark, Ovarien und Testes für das Standardphantom sowie die Phantome des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes berechnet. Dies geschah im einzelnen auf folgende Weise:

- für die nicht-durchdringende Strahlung nach Gleichung 211/1 mit
  A_o = 1 mCi,
  $\bar{A}'$ = 8.70 h,
  $2.13 \sum_i n_i E_i$ = 0.0369 g rd / µCi h,
  m_{GK} = 69 880 g für das Standardphantom, wobei sich dieser Wert für das Phantom des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes um die Faktoren 0.815, 0.286 und 0.149 erniedrigt;
- für die durchdringende Strahlung nach Gleichung 212/1:
  die Werte absorbierter Bruchteile für das Photonenspektrum von ^{99m}Tc für das 1- und 5-jährige bzw. 15-jährige Phantom sowie Werte der Organmassen wurden den Publikationen von HWANG et al. (1976b) bzw. R.M. JONES et al.(1976) entnommen; der dort angegebene gewichtete Wert von Δ beträgt 0.242 g rd / µCi h. Für das Standardphantom wurden Werte der target-Dosis unter Benutzung der bei SNYDER et al.(1974) tabellierten Werte der Dosisleistung pro µCi ermittelt. Zusätzlich wurden die von HILYER et al.(1973) publizierten Werte spezifischer absorbierter Bruchteile für die vier interessierenden (Standard- und geschrumpften) Phantome zur Berechnung eines zweiten Satzes von Dosiswerten für die oben genannten target-Organe benutzt. Für Ovarien und Testes konnten sie durch einen dritten Satz ergänzt werden, dessen Berechnung durch die Kenntnis der von SNYDER et al.(1973) unter Benutzung des Reziprozitätstheorems für Standard- und geschrumpfte Phan-

tome ermittelten Werte der Dosis (rd/Photon) in den Gonaden ermöglicht wurde. Dabei erhält man aus der Definitionsgleichung des Ci unter Zugrundelegung von A_o = 1 mCi, $\tilde{A}'$ = 8.70 h Dosiswerte in mrd durch Multiplikation der tabellierten Werte der Dosis (rd/Photon) mit dem Faktor $1.16 \cdot 10^{15}$.

Die auf diese zwei bzw. drei beschriebenen Arten ermittelten γ-Dosiswerte wurden gemittelt (unter Nichtbeachtung unwahrscheinlicher Werte wie für die Ovarien im Phantom des 15-jährigen nach der ersten Methode oder die Testes des 15-jährigen nach der gleichen Methode) und unter Berücksichtigung der Dosis aufgrund nichtdurchdringender Strahlung jeweils zu einer Gesamtdosis addiert. Diese wurde wiederum auf die entsprechende Dosis für das Standardphantom bezogen, so daß sich Verhältniswerte ergeben, denen zu entnehmen ist, um welchen Faktor die Gesamtdosis im target-Organ beim Übergang vom Standardphantom zum Phantom des 15-, 5- und 1-jährigen Kindes ansteigt. Diese Änderungsfaktoren sind zusammen mit den auf entsprechende Art für das oben diskutierte Beispiel ^{99m}Tc-S-Kolloid ermittelten Faktoren in Abb.313/6 graphisch über dem Alter aufgetragen. Für das Beispiel des ^{99m}Tc-HSA läßt sich daraus folgendes entnehmen:

- für das Phantom von der Größe einer durchschnittlichen Frau (deren Größe gleich derjenigen eines "14-jährigen" Phantoms ist, wie früher gezeigt wurde) erhöhen sich in diesem Beispiel die Dosiswerte in Leber, rotem Knochenmark und Ovarien gegenüber denjenigen im Standardphantom um etwa 30%;
- für das Phantom des 5- und 1-jährigen Kindes liegen die Änderungsfaktoren für alle vier diskutierten target-Organe bei etwa 3 bzw. 4.5;
- für das Phantom des 15-jährigen beträgt die target-Dosis im Mittel 20% mehr als im Standardphantom mit Ausnahme der Testes, für die sich ein Wert von 60% ergibt.

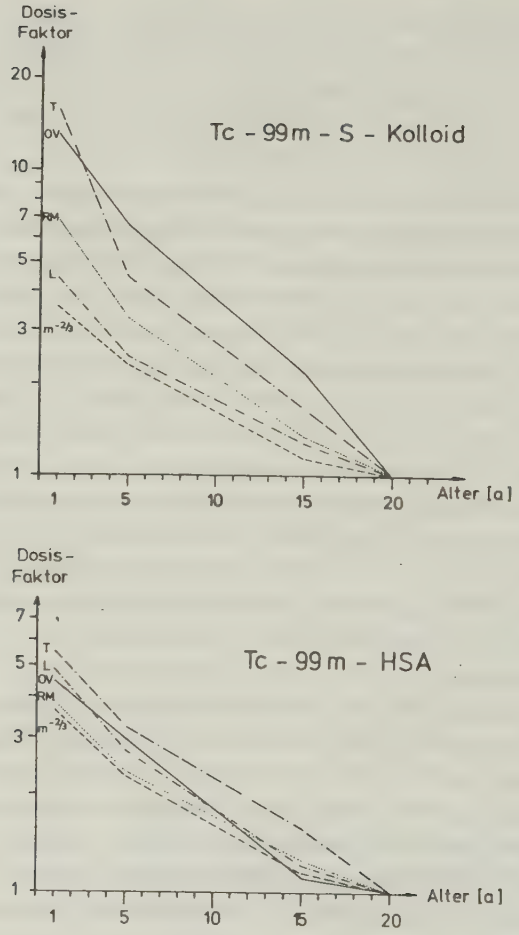


Abb.313/6: Änderungsfaktoren der gesamten target-Dosis für zwei Radiopharmaka und die Organe Leber (L), rotes Knochenmark (RM), Ovarien (OV) und Testes (T) in Abhängigkeit vom Alter, berechnet für Phantome von 1, 5 und 15 Jahren und bezogen auf die Dosiswerte für das Erwachsenen-Phantom. Zum Vergleich sind Werte entsprechend $D \sim m^{-2/3}$ eingezeichnet.

Die Formulierung einer allgemeinen Beziehung zwischen Dosis-Änderungsfaktor und Gesamtkörpermasse, die zu einer bequemen Transformation von Dosiswerten geeignet wäre, erscheint nicht möglich. In einem Ansatz der Form $D_T \sim m_{GK}^{-x}$ errechnen sich zwar für die γ-Dosis bzw. die Gesamtdosis im 1- und 5-jährigen Phantom mittlere Werte für x von 0.76 bzw. 0.82 mit geringer Streuung, im 15-jährigen Phantom jedoch von 1.31 bzw. 1.21 mit erheblicher Streuung, d.h. ein Exponentialansatz der angegebenen Form kann nicht allen Altersstufen gerecht werden. Dies zeigt sich auch bei dem Versuch, geeignete Werte von x für die Dosiswerte im Beispiel des ^{99m}Tc-S-Kolloid zu bestimmen. Hier ergeben sich erhebliche Unterschiede nicht nur von Altersstufe zu Altersstufe, sondern auch von Organ zu Organ.

Aus Abb.313/6 sollen deshalb zusammenfassend für das Radionuklid ^{99m}Tc und einige spezielle Bedingungen Richtwerte der Dosisänderung abgeleitet werden:

- einer Schwankung der Körpergröße des durchschnittlichen Mannes von 174.5 cm um die Standardabweichung von 3.8% entspricht (unter Berücksichtigung der Werte für das "16-jährige" Phantom) eine mittlere Dosisänderung um 20%, für die Testes bis zu 50%;
- für das Phantom einer durchschnittlich großen Frau von 162.6 cm ± 3.8% (vgl. "14-jähriges" Phantom) liegen die Dosiswerte im Mittel um etwa 35% höher als für das Standardphantom mit einem der Standardabweichung der Körperlänge entsprechenden Bereich von etwa 20 - 45%, für die Ovarien im Falle einer hohen Aktivitätskonzentration in der Leber sogar um mehr als 100%. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die hier angegebenen Richtwerte nicht von entsprechend modifizierten Erwachsenen-Phantomen stammen, sondern aus Werten für Kinder-Phantome inter- bzw. extrapoliert wurden, wobei die zur Zeit erst zur Verfügung stehenden absorbierten Bruchteile gerade für das "15-jährige" Phantom unzuverlässiger erscheinen als diejenigen für das "5- und 1-jährige" Phantom und darüber hinaus Ergebnisse für das "10-jährige"

Phantom noch nicht publiziert sind. Es ist zu erwarten, daß die beschriebenen Dosisänderungen für angemessene Phantome insgesamt etwas niedriger ausfallen;

- für das Phantom eines 1-jährigen Kindes erhöht sich die Organdosis im Mittel um einen Faktor 5, für die Gonaden im Falle einer hohen Aktivitätskonzentration in einem benachbarten Organ um einen Faktor von mehr als 10, im vorliegenden Beispiel um 14;
- für das Phantom eines 5-jährigen Kindes erhöht sich die Organdosis im Mittel um einen Faktor von knapp 3 (2.8), für die Gonaden im Falle einer hohen Aktivitätskonzentration in der Leber um einen Faktor von etwa 5 (5.4);
- für das Phantom eines 15-jährigen Kindes erhöht sich die Organdosis im Mittel um 25%, für die Gonaden jedoch um einen Faktor in der Größenordnung von 2.

3.1.4 Verifizierung errechneter absorbierter Bruchteile durch Messungen am Patienten und am Phantom

Die Überprüfung für Organe eines Phantoms mathematisch ermittelter absorbierter Bruchteile bzw. Dosiswerte durch Messungen am Patienten ist aus naheliegenden Gründen nur für einige Spezialfälle möglich, beispielsweise durch Einbringen von Dosimetern in Körperhöhlen oder Befestigung von Dosimetern auf der Hautoberfläche. J.P.JONES et al.(1976) verglichen die Dosis in einem 5 cm mal 5 cm großen, knapp 1 mm dicken LiF-Plättchen, das vor Applikation von ^{99m}Tc-S-Kolloid auf der Haut von Patienten über der Leber befestigt wurde, mit rechnerischen Ergebnissen für diese target-Region unter Verwendung speziell hierfür ermittelter absorbierter Bruchteile. Die Bestimmung der kumulierten Aktivitäten in Leber und Milz erfolgte nach Kalibrierung mit einem Wasserphantom. Die Selbstabsorption in der Leber konnte durch Ultraschall-Messung der Leberdicke berücksichtigt werden. In den meisten Fällen lag die Abweichung zwischen gemessenen und berechneten Werten innerhalb

von ±30%, nur bei einer vom Durchschnitt stark abweichenden Konstitution wurden größere Unterschiede (+67%, -55%) beobachtet. Für ein Körperphantom — Mockup of a Representative Analytical Description of an Adult Male (MR.ADAM) — stimmten gemessene und berechnete Werte innerhalb von ±10% überein.

Am gleichen Phantom maßen GARRY et al.(1975) für ^{137}Cs-Quellen (662 keV) in Blase und Magen sowie eine ^{60}Co-Quelle (1.17 und 1.33 MeV) in der Blase die Dosis in etwa 20 target-Organen und verglichen sie mit berechneten Werten für das Standardphantom. Im allgemeinen fallen die gemessenen Werte in einen durch ±2 Variationskoeffizienten begrenzten Bereich um den berechneten Wert herum. Im Durchschnitt liegen die berechneten Werte um 20% über den gemessenen.

FEHER et al.(1975) benutzten ein eigenes Phantom (BOMAB) mit kürzerem Rumpf. Für je eine kleine ^{131}J- und ^{60}Co-Quelle (364 keV; 1.17 und 1.33 MeV) in Schilddrüse und Testes errechneten sie nach der Monte-Carlo-Methode Dosiswerte für die Lunge, die im Durchschnitt um 20% unter den gemessenen lagen. Die für eine über das Lungenvolumen verteilte ^{60}Co-Quelle für Schilddrüse und Testes nach dem Reziprozitätstheorem rechnerisch ermittelte Dosis war um 14 bzw. 37%, im Mittel also um 25% größer als die gemessene.

YAMAGUCHI et al.(1975) brachten eine ^{60}Co-Quelle in der Schilddrüse sowie in den Ovarien des Alderson-Phantoms (Rumpflänge 54 cm, angenommene Gesamtkörpermasse 56 kg) an. Die Messung der Dosis in 7 bzw. 5 target-Organen erfolgte mit TLD-Dosimetern, die Berechnung der spezifischen absorbierten Bruchteile durch Modifizierung der von SNYDER et al.(1969) her bekannten Werte für die kleineren Organabstände des verwendeten Phantoms nach der früher diskutierten build-up-Faktor-Methode in der Näherung von YAMAGUCHI. Die mittlere Abweichung der berechneten von den gemessenen Werten beträgt etwa 20%, wobei die berechneten Werte im Vergleich zu den gemessenen häufiger niedriger liegen als umgekehrt.

Die Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- für verschiedene Phantome und überwiegend hochenergetische γ-Strahler stimmen Messung und Berechnung zwar nicht in jedem Einzelfall, jedoch im Durchschnitt innerhalb von etwa ±20% überein;
- für ein spezielles Radiopharmakon (^{99m}Tc-S-Kolloid) und einen kleinen Abstand zwischen source und target (bei allerdings geringer target-Größe) liegt die Übereinstimmung von Berechnung und Messung an Patienten durchschnittlicher Konstitution innerhalb eines Bereiches von ±30%.

3.2 Applizierte Aktivität

Zur Überprüfung der tatsächlich applizierten Aktivität wurden im Rahmen der routinemäßigen nuklearmedizinischen Lokalisationsdiagnostik des Klinikums Steglitz stichprobenartige Messungen an Spritzen durchgeführt, die die zu applizierenden Radiopharmaka (^{99m}Tc-Pertechnetat, -Polyphosphat, -Phytat) enthielten. Die Spritzen wurden unmittelbar vor und nach Applikation in einem kommerziellen source-calibrator (Fa.C.H.F.Mueller, Type XL 1010/10) gemessen. Bei insgesamt 60 Proben betrug die in Spritze und Kanüle nach Applikation noch vorhandene Aktivität im Durchschnitt 4.3% mit einer Streuung im Einzelfall zwischen 1 und 9%. Diese relativ große Streubreite erklärt sich außer durch geringes appliziertes Volumen (meist um 1 cm^3) durch unterschiedlich große Toträume der üblichen Einwegspritzen und ein unterschiedlich starkes Rückfedern des Stempels nach Durchdrücken bis zum Endanschlag, wobei möglicherweise ein Teil der gerade injizierten Aktivität wieder aspiriert wird.

Der Mittelwert der quadratischen Abweichungen der tatsächlich applizierten Aktivitäten vom Sollwert betrug ±8.75% mit Streuungen im Einzelfall zwischen -16 und +22%. Hierzu ist anzumerken, daß routinemäßig nicht jede Spritze im source-calibrator gemessen wird, sondern nur die Stammlösung, von der entsprechende Teilvolumina in

die Spritze aufgezogen werden. Die geringen Volumina ergeben sich aus der Zubereitungsvorschrift verschiedener Radiopharmaka (mit Ausnahme von ^{99m}Tc-Pertechnetat), nach der eine Ampulle des Pharmakons mit 3 - 7 ml einer ^{99m}Tc-Pertechnetat-Lösung geeigneter Aktivitätskonzentration zu versetzen ist, um daraus mehrere Teilmengen des zu applizierenden Radiopharmakons zu gewinnen. Wegen des damit verbundenen Arbeitsaufwandes unterbleibt meist eine weitere Verdünnung mit Kochsalzlösung, so daß in Anbetracht des geringen Volumens ein genaues Aufziehen in eine handelsübliche Einwegspritze problematisch wird. Darüber hinaus ist bei Funktionsuntersuchungen beispielsweise der Nieren, des Gehirns oder des Herzens die schnelle Injektion eines Bolus möglichst geringen Volumens erforderlich. Längere und dünnere Spritzen mit einer größeren Volumen-Genauigkeit (Tuberkulin-Spritzen) haben sich in der Routine noch nicht durchgesetzt, da sie das drei- bis vierfache der üblichen Einwegspritzen kosten.

Bei einem Radionuklid mit einer physikalischen Halbwertzeit von 6 h spielt natürlich auch die zwischen Herstellung und Applikation verstrichene Zeit eine Rolle. Die Spritzen werden zum Teil am Morgen auf einen bestimmten Zeitpunkt vorkalibriert. Verschiebt sich der Applikationszeitpunkt beispielsweise um eine halbe Stunde, so hat sich die Aktivität bereits um 6% verringert, bei einer Stunde um 11%. Unter diesem Gesichtspunkt werden Injektionslösungen für solche Patienten, für die der Zeitpunkt der Applikation nicht genau vorherzusehen ist, erst kurz vor der Applikation aufgezogen.

Um die Fehlerbreite der applizierten Aktivität bei oraler Verabfolgung eines Radiopharmakons zu bestimmen, wurden — ebenfalls im Rahmen der nuklearmedizinischen Patientenversorgung — 30 Becher mit einer Sollaktivität von je 25 µCi ^{131}J-Jodid vor und nach dem Trinken unter standardisierten geometrischen Bedingungen am Schilddrüsen-Meßplatz ausgemessen. Der mittlere quadratische Fehler der einzelnen abgefüllten Aktivität errechnet sich zu 2.5%, die Rest-

aktivität im Mittel zu (1.0 ± 0.6)%. Der mittlere quadratische Fehler der einzelnen tatsächlich applizierten Aktivität beträgt damit bei oraler Applikation für das gewählte Beispiel 2.6%. Er liegt in der gleichen Größenordnung wie der Fehler der Reproduzierbarkeit des Meßergebnisses von 3% (Herstellerangabe) für das verwendete Gerät Siemens Curietest und der Fehler der Aktivitätsangabe der Standard- bzw. Eichlösungen von 1 - 5% (z.B. nach Amersham Buchler).

Zusammenfassend ergibt sich aus den beschriebenen Messungen, daß bei intravenöser Injektion die mittlere Abweichung der tatsächlich applizierten Aktivitäten vom beabsichtigten Wert etwa ±9% beträgt. Das in Spritze und Kanüle zurückbleibende Restvolumen liegt im Mittel bei weniger als 5%. Bei oraler Applikation — gemessen am Beispiel des Radiojod-Zweiphasentests — beträgt die im Becher zurückbleibende Restaktivität etwa 1%. In diesem Fall ist der mittlere quadratische Fehler der tatsächlich applizierten Aktivität mit knapp 3% von gleicher Größenordnung wie der Fehler von Meßgerät und Eichlösung.

3.3 Kernphysikalische Daten des Radionuklids

In der Mitte der sechziger Jahre gab es eine Kontroverse um die Frage, wie groß die Reduktion der Nierendosis bei Verwendung von ^{197}Hg-Chlormerodrin statt von ^{203}Hg-Chlormerodrin zur Nierenszintigraphie wäre (siehe z.B.PAVEL 1967). In den ersten sehr optimistischen Abschätzungen dieser Dosisreduktion war der erhebliche Anteil der in Form von Sekundär- und Tertiärstrahlung emittierten Energie nicht genügend berücksichtigt worden. Der zunächst angegebene Reduktionsfaktor der Dosis von 370 (DESGREZ et al.1964) ergab sich schließlich bei Berücksichtigung der genannten Strahlungsarten nach eigenen Berechnungen je nach verwendeten biokinetischen Daten zu 4 - 16 (ROEDLER 1974).

Das angeführte Beispiel macht besonders deutlich, wie wichtig eine detaillierte Kenntnis der von einem Radionuklid emittierten Strahlungsarten, ihrer Energien und Emissionswahrscheinlichkeiten sowie der physikalischen Halbwertzeiten ist. Heutzutage stehen derartige Daten in Form der bereits in 2.3 erwähnten Publikationen von DILLMAN in ausreichender Anzahl und Genauigkeit zur Verfügung, so daß eine erwähnenswerte Unsicherheit bei Dosisberechnungen durch unvollständige physikalische Daten des betreffenden Radionuklids kaum mehr anzunehmen ist.

3.4 Qualität des Radiopharmakons

^{99m}Tc ist das zur Zeit in der Nuklearmedizin am häufigsten verwendete kurzlebige Radionuklid. Über die radioaktiven Verunreinigungen von ^{99m}Tc-Eluaten sind zahlreiche Publikationen erschienen. In einer neueren Arbeit (HARDIECK 1976) wurden 3 ^{99}Mo-^{99m}Tc-Generatoren eines Herstellers unter den Bedingungen der klinischen Routine untersucht. Arbeitstäglich wurden Eluate gammaspektrometrisch analysiert, die radioaktiven Verunreinigungen identifiziert und deren Aktivität bestimmt. Dabei konnten als längerlebige radioaktive Verunreinigungen ^{134}Cs und ^{60}Co gefunden werden. Die maximalen relativen Aktivitäten betrugen 3.3 nCi ^{134}Cs und 0.64 nCi ^{60}Co pro mCi ^{99m}Tc. Wie Tab.34/1 zu entnehmen ist, kann bei Applikation von ^{99m}Tc die zusätzliche Energiedosis durch ^{134}Cs bis zu 2% (für das Organ Leber), durch ^{60}Co bis zu 0.05% der Energiedosis durch 1 mCi ^{99m}Tc betragen. Eine eindeutige Abhängigkeit der Aktivität der radioaktiven Verunreinigungen von der Elutionsnummer konnte weder für ^{134}Cs noch für ^{60}Co beobachtet werden.

Zur quantitativen Diskussion radiochemischer Verunreinigungen werde ^{99m}Tc-S-Kolloid ausgewählt, das einen Anteil von 5% freiem ^{99m}Tc enthalten möge. Die Energiedosis in der Schilddrüse erhöht sich dann von etwa 2 auf etwa 6 mrd pro mCi applizierter Aktivität.

Wegen der Kleinheit dieser Dosiswerte ist die Verdreifachung der Schilddrüsendosis ohne praktische Konsequenz.

Unterstellt man jedoch für das Radiopharmakon ^{131}J-Hippuran einen nicht gebundenen Anteil von 5% ^{131}J-Jodid der Gesamtaktivität, so resultiert daraus bei einem Radiorenogramm bzw. bei einer Sequenzszintigraphie unter der Annahme einer nicht blockierten Schilddrüse eine Strahlenexposition der Schilddrüse von 3 - 30 rd (applizierte Aktivitäten: 30 bzw. 300 µCi ^{131}J-Hippuran). Erfahrungsgemäß ist der Anteil an freiem ^{131}J-Jodid im allgemeinen jedoch erheblich niedriger als 5%. Trotzdem sollte — zumindest bei der Sequenzszintigraphie mit ^{131}J-Hippuran — der Applikation des Radiopharmakons eine Blockierung der Schilddrüse mit Perchlorat vorausgehen.

Radionuklid	^{134}Cs	^{60}Co
maximale relative Aktivität	3.3 nCi/mCi ^{99m}Tc	0.64 nCi/mCi ^{99m}Tc
Organ	zusätzliche Energiedosis bezogen auf 1 mCi appliziertes ^{99m}Tc	
Leber	2.1%	0.05%
Gonaden	1.1%	0.04%
Nieren	1.2%	0.04%
Milz	1.6%	0.03%
Skelett	0.7%	0.03%
Lunge	0.9%	0.04%

Tab.34/1: Maximale zusätzliche Energiedosis in einzelnen Organen durch radioaktive Verunreinigungen von ^{99m}Tc-Eluaten, bezogen auf 1 mCi appliziertes ^{99m}Tc-Pertechnetat (nach HARDIECK 1976).

3.5 Biokinetische Daten

3.5.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

Aus Gründen, die bereits früher (s.2.5.2) diskutiert wurden, hat man immer wieder versucht, Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen über die Biokinetik radioaktiver Stoffe auf den Menschen zu übertragen. Hierfür seien im folgenden einige Beispiele angeführt:

FURCHNER et al.(1963) ermittelten Ganzkörper-Retentionsfunktionen von ^{131}J Jodid an Ratten, Mäusen, Hunden und Affen. Sie extrapolierten die jeweilige Fläche unter den biologischen Retentionsfunktionen in doppelt-logarithmischer Darstellung durch eine Gerade vom Körpergewicht der Versuchstiere auf dasjenige eines durchschnittlichen Erwachsenen (70 kp) und erhielten gute Übereinstimmung mit mittleren am Menschen gemessenen Werten. In einer Darstellung von SAUNDERS et al.(1971) (s.Abb.351/1) wird ebenfalls eine in doppelt-logarithmischer Darstellung lineare Beziehung zwischen dem maximalen Schilddrüsen-uptake und dem Körpergewicht verschiedener Tierarten sowie des Menschen hergestellt; STARA et al.(1971) bemerken hierzu jedoch, daß für die unterschiedlichen uptake-Werte mindestens teilweise unterschiedliche Anteile stabilen Jods in der jeweiligen Nahrung verantwortlich zu machen sind.

Ebenfalls als Potenzfunktion läßt sich die Abhängigkeit der kumulierten Aktivität vom Körpergewicht darstellen für

- ^{65}Zn-Chlorid bei Maus, Ratte, Hund und Mensch (RICHMOND et al. 1962),
- ^{54}Mn-Chlorid bei Maus, Ratte, Affe und Hund (FURCHNER et al. 1966),
- ^{110m}Ag-Nitrat bei den gleichen Tierarten (FURCHNER et al.1968),
- ^{75}Se Selenit bei den gleichen Tierarten (FURCHNER et al.1975).

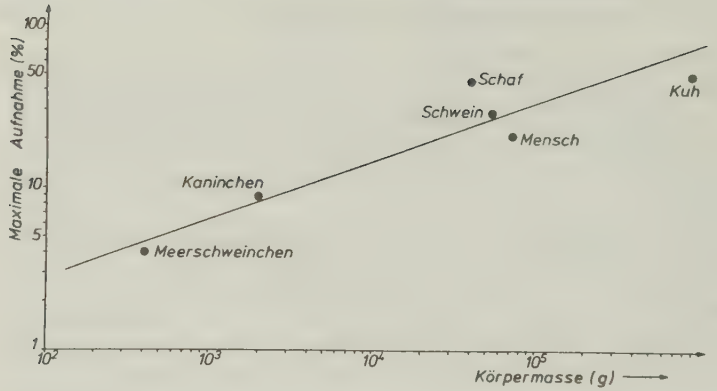


Abb.351/1: Maximale Anreicherung von oral verabfolgtem ^{131}J-Jodid in der Schilddrüse als Funktion der Gesamtkörpermasse für verschiedene Tierarten (nach SAUNDERS et al.1971)

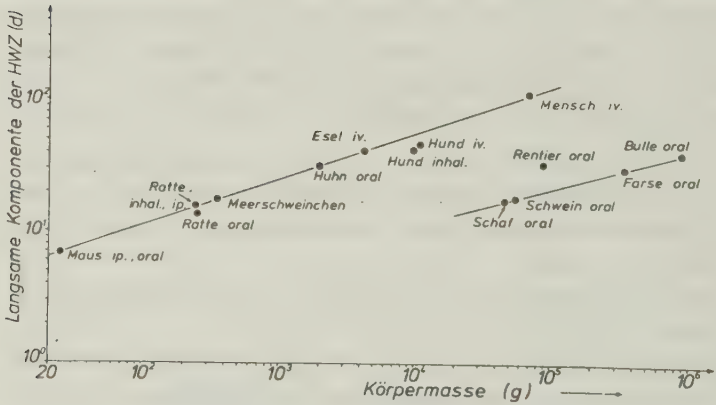


Abb.351/2: Langzeitkomponente der Gesamtkörperretention von ^{137}Cs als Funktion der Gesamtkörpermasse für verschiedene Tierarten (nach STARA et al.1971)

Keine statistisch signifikante Korrelation der beschriebenen Art läßt sich herstellen für

- ^{192}Ir Hexachloroiridat (FURCHNER et al.1971a),
- ^{95}Nb-Oxalat (FURCHNER et al.1971b),
- ^{106}Ru-Chlorid (FURCHNER et al.1971c).

Als eine mögliche Erklärung führen die Autoren an, daß diese Elemente als Fremdkörper im tierischen Stoffwechsel zu betrachten sind.

STARA et al.(1971) wiesen darauf hin, daß sich der Wert der Langzeitkomponente der Gesamtkörperretention von ^{137}Cs für Wiederkäuer und Nichtwiederkäuer als je eine Potenzfunktion der Gesamtkörpermasse der untersuchten Tierart beschreiben läßt (Abb.351/2); dabei sind jedoch keine Angaben über den jeweiligen Anteil der Langzeitkomponente an der Retentionsfunktion gemacht, so daß daraus keine Schlüsse auf kumulierte Aktivität und absorbierte Dosis gezogen werden dürfen.

Auch aus den in den meisten hier genannten Arbeiten enthaltenen Angaben zur Kinetik der radioaktiven Stoffe in den Organen der einzelnen Tierarten lassen sich keine brauchbaren Verfahren zur Extrapolation auf den Menschen ableiten.

Unter der großen Anzahl von Radiopharmaka gibt es nur wenige, für die fundierte Daten ihrer Biokinetik bei Tier und Mensch vorliegen. Zu diesen gehören ^{75}Se-Selenmethionin und ^{67}Ga-Citrat, über die im folgenden ausführlicher berichtet werden soll.

In Tab.351/1 sind Daten zur Biokinetik von Selenmethionin zusammengefaßt, die eine Literaturübersicht (KAUL et al.1973) entnommen wurden. Sie sind als normierte kumulierte Aktivitäten für verschiedene Tierarten und den Menschen sowie für den Gesamtkörper und einzelne Organe dargestellt. Die in der letzten Spalte angegebenen Werte entstammen einer Publikation von LATHROP et al.(1972) und sind als die zur Zeit wohl zuverlässigsten Daten zu betrachten. Sie beruhen auf Ganzkörpermessungen von 24 Patienten über einen

	Normierte kumulierte Aktivitäten Ã'(d) für				
	Maus u. Ratte	Kaninchen	Hund	Mensch	Mensch (L 1972)
Ganzkörper	19.2	109	97.4	27.8	68.5 ± 15%
	24.7			28.7	
	78.8			40.0	
				46.7	
				61.6	
				63.5	
				63.8	
				67.7	
				72.7	
				90.0	
				94.4	
Leber	2.03		0.68	6.38	7.92 ± 25%
	7.88		14.8		
Lunge			2.00		1.71 ± 30%
Milz			0.506		0.50 ± 25%
			0.92		
Nieren	0.553		1.71		1.46 ± 17%
			4.21		
Ovarien					0.013 ± 35%
Testes					0.055 ± 35%
Gonaden			0.27		
Pankreas	0,168		0,63	4.46	0.061 ± 40%
	5.52		5,84		

Tab.351/1: Werte normierter kumulierter Aktivitäten Ã' für ^{75}Se-Selenmethionin, zusammengestellt aus einer Übersicht über publizierte biokinetische Daten (KAUL et al.1973). Bei den Daten nach LATHROP et al.(1972) in der letzten Spalte sind die Werte der Standardabweichungen mit angegeben (vgl.3.5.2).

Zeitraum bis zu 923 Tagen und Gewebsproben von 22 Patienten, die von einigen Stunden bis zu 361 Tage nach Applikation zur Verfügung standen. Die in Tab.351/1 angegebenen Schwankungsbereiche stellen Standardabweichungen dar, die sich beim Fitten der Meßwerte durch Exponentialfunktionen ergeben. Die Berechnung dieser Fehler wird noch an späterer Stelle (3.5.2) diskutiert werden. Um die Daten für Gesamtkörper und Organe leichter vergleichen zu können, wurden Mittelwerte sowie kleinster und größter Wert auf die Daten von LATHROP et al.(1972) bezogen und in Tab.351/2 als relative normierte kumulierte Aktivitäten angegeben. Daraus ist folgendes zu entnehmen:

- Die Mittelwerte der relativen normierten kumulierten Aktivitäten für Gesamtkörper, Leber, Lunge, Milz und Nieren der verschiedenen Spezies weichen im Mittel um knapp 50% von den Referenzdaten nach LATHROP ab.
- Die Angaben für die Gonaden sind nicht sicher zu bewerten, da einerseits in der Originalpublikation nicht angegeben wurde, ob es sich um männliche oder weibliche Hunde handelte, und andererseits die Anteile gerade der Gonaden- an der Gesamtkörpermasse bei Tier und Mensch stark differieren.
- Am überraschendsten sind die erheblichen Diskrepanzen für das Pankreas. Die Werte von LATHROP erscheinen zuverlässig, da sie von 12 Autopsien stammen, 6 davon innerhalb von 11 Tagen nach Applikation. Sie entsprechen auch der szintigraphischen Beobachtung, daß die Aktivitätskonzentration im Pankreas einige Stunden nach Injektion des ^{75}Se-Selenmethionin etwa derjenigen in der Leber gleicht. Der Wert von 76.9 entstammt der ICRP Publikation 17 (1971). Die an Tieren gemessenen hohen Konzentrationen von ^{75}Se-Selenmethionin im Pankreas hatten dieses Radiopharmakon für die Pankreas-Szintigraphie am Menschen als aussichtsreich erscheinen lassen — eine Hoffnung, die sich nur sehr begrenzt erfüllt hat, da Selenmethionin gerade im menschlichen Pankreas offensichtlich viel geringer als im tierischen angereichert wird. Die Werte der normierten kumulierten Aktivitäten bei Tier und

	Relative normierte kumulierte Aktivitäten für				
	Maus u. Ratte	Kaninchen	Hund	Mensch	Mensch (L 1972)
Ganzkörper	0.60 (0.28-1.15)	1.59	1.42	0.87 (0.41-1.38)	1 (0.85-1.15)
Leber	0.63 (o.26-0.99)		0.98 (0.09-1.87)	0.81	1 (0.75-1.25)
Lunge			1.17		1 (0.70-1.30)
Milz			1.44 (1.01-1.84)		1 (0.75-1.25)
Nieren	0.38		2.03 (1.17-2.88)		1 (0.83-1.17)
Ovarien			20.8		1 (0.65-1.35)
Testes			5.00		1 (0.65-1.35)
Pankreas	46.6 (2.75-90.5)		53.0 (10.3-95.7)	73.1	1 (0.60-1.40)

Tab.351/2: Mittelwerte sowie Wertebereiche relativer normierter kumulierter Aktivitäten (bezogen auf die Daten von LATHROP et al.1972) für ^{75}Se-Selenmethionin. Die eingeklammerten Werte in der letzten Spalte beziehen sich auf die Standardabweichung, in allen übrigen Spalten stellen sie den jeweils kleinsten und größten Wert dar.

Mensch unterscheiden sich um einen Faktor von etwa 50!

Außer für ^{75}Se-Selenmethionin wurden für ^{67}Ga-Citrat Werte normierter kumulierter Aktivitäten aus Angaben verschiedener Autoren ermittelt und in Tab.351/3 sowie als relative normierte kumulierte Aktivitäten in Tab.351/4 zusammengestellt. Für dieses Radiopharmakon sind nur Ergebnisse von Untersuchungen an Ratte und Mensch verfügbar. Als Referenzdaten wurden die Angaben aus dem mird dose estimate report 2 (1973) gewählt. Sie basieren auf Ganzkörpermessungen an 112 Patienten über 120 Tage (WATSON et al.1973) sowie auf Ergebnissen von Autopsien an 23 Patienten, die 3 Stunden bis 22.7 Tage nach Applikation des Radiopharmakons verstarben (NELSON et al.1972). Aus Tab.351/4 läßt sich folgendes entnehmen:

- Der Wert der relativen normierten kumulierten Aktivität ist bei der Ratte im Mittel um 16% niedriger als beim Menschen und liegt damit gerade an der Grenze von einer Standardabweichung (15%) des Referenzwertes.
- Die Mittelwerte der relativen normierten kumulierten Aktivitäten in Leber, Milz, Nieren und Skelett sind beim Menschen mit 14 - 67%, im Mittel mit 40%, niedriger als bei der Ratte. Andererseits differieren jeweils kleinster und größter Wert für den Menschen durchschnittlich um einen Faktor 20, so daß die Aussagekraft dieses Vergleichs eingeschränkt ist. Sie ließe sich durch Berechnung der Standardabweichungen erhöhen; dies scheitert jedoch an dem Fehlen der Angabe von Einzelmeßwerten in der Originalpublikation.

Zusammenfassend läßt sich für die beiden diskutierten Radiopharmaka folgendes feststellen:

- Eine Extrapolation normierter kumulierter Aktivitäten über das Körpergewicht von Tier auf Mensch ist nicht möglich.
- In einigen Fällen stimmen normierte kumulierte Aktivitäten für Gesamtkörper und Organe bei Tier und Mensch innerhalb von ±50% überein, in anderen differieren sie um Faktoren von 2 bis 7, in einem Fall um einen Faktor von 50.

	Normierte kumulierte Aktivitäten Ã'(h) für Ratte	Mensch
Ganzkörper	64 75 76 82	88 ± 15% 91¶
Leber	0.81 14 16	4.5 (0.96-8.4)
Lunge	0.053 0.60	
Milz	0.19 0.59 13	0.63 (0.061-1.56)
Nieren	0.90 1.7 1.9	0.68 (0.15-1.6)
Skelett	29 55	16 (1.11-54)
Testes	0.56 0.91	

Tab.351/3: Werte normierter kumulierter Aktivitäten für ^{67}Ga-Citrat. Die Angaben für die Ratte sind einer Literaturübersicht (KAUL et al.1973) entnommen, ebenso der mit einem ¶ versehene Wert für den Menschen. Die übrigen Daten stammen aus dem mird dose estimate report 2 (1973). Angegeben sind Mittelwerte sowie in Klammern kleinster und größter Wert. Die Prozentangabe bezieht sich auf die Standardabweichung (vgl.3.5.2).

	Relative normierte kumulierte Aktivitäten für Ratte	Mensch
Ganzkörper	0.84 (0.73-0.93)	1 ± 15%
Leber	2.28 (0.18-3.56)	1 (0.21-1.87)
Milz	7.29 (0.30-20.6)	1 (0.10-2.48)
Nieren	1.50 (1.32-2.79)	1 (0.22-2.35)
Skelett	2.63 (1.81-3.44)	1 (0.069-3.38)

Tab.351/4: Mittelwerte sowie Wertebereiche relativer kumulierter Aktivitäten (bezogen auf die Daten aus dem mird dose estimate report 2 1973) für ^{67}Ga-Citrat

- Mehr als 2/3 der in Tab.351/1 und 3 bzw. 351/2 und 4 zusammengestellten tierexperimentell ermittelten Werte unterscheiden sich um einen Faktor von weniger als 3 von den entsprechenden Werten für den Menschen.

3.5.2 Messungen an Patientenkollektiven

Führt man in Gleichung 251/4

$$\bar{A}'_{\sigma} = F_{\sigma} \cdot \frac{1}{\ln 2} \cdot \sum_{\nu} Q_{\sigma,\nu} T_{\sigma,\nu}$$

unter Fortlassung des Index σ die biologischen und physikalischen Zerfallskonstanten gemäß

$$\lambda_{\nu} + \lambda = \frac{\ln 2}{T_{\sigma,\nu}} \qquad 352/1$$

und die Gesamtanteile der einzelnen Komponenten gemäß

$$f_{\nu} = F_{\sigma} \cdot Q_{\sigma,\nu} \qquad 352/2$$

ein, so folgt

$$\bar{A}' = \sum_{\nu} \frac{f_{\nu}}{\lambda_{\nu} + \lambda} \qquad 352/3$$

Unter Berücksichtigung der Gesetze der Fehlerfortpflanzung errechnet sich daraus der relative Fehler der normierten kumulierten Aktivität zu

$$\delta^2 \bar{A}' = \frac{\sum_{\nu} \left(\frac{f_{\nu}}{\lambda_{\nu} + \lambda}\right)^2 \left\{ \left(\frac{\sigma f_{\nu}}{f_{\nu}}\right)^2 + \left(\frac{\sigma \lambda_{\nu}}{\lambda_{\nu} + \lambda}\right)^2 \right\}}{\left(\sum_{\nu} \frac{f_{\nu}}{\lambda_{\nu} + \lambda}\right)^2} \qquad 352/4$$

Dabei bedeuten σf und σλ jeweils die Standardabweichung von f und λ (der in Gleichung 3.1 benutzte Buchstabe m soll jetzt ausschließlich für die Masse benutzt werden).

Wiederum am Beispiel des ^{75}Se-Selenmethionin, für das in der Publikation von LATHROP et al.(1972) ausführliche Meßergebnisse verfügbar sind, sollen im folgenden einige Fehlerberechnungen durchgeführt und diskutiert werden. In dieser Veröffentlichung wurden die Ergebnisse von Ganzkörpermessungen an insgesamt 24

Patienten von 30 Minuten bis zu 923 Tagen nach Injektion mit Hilfe des Computer-Programms SAAM-24 durch eine Summe von 3 Exponentialfunktionen gefittet, deren biologische Eliminationskonstanten $\lambda_\nu(h^{-1})$ sich zu 0.0522 ± 0.011, 0.00063 ± 0.00015 und 0.00013 ± 0.00002 ergaben. Der Wert der physikalischen Zerfallskonstante $\lambda(h^{-1})$ beträgt 0.00024. Die Ergebnisse der Messungen an Organproben aus Biopsien und Autopsien von 22 Patienten über einen Zeitraum von 30 Minuten bis 361 Tage nach Injektion wurden durch Summen von Exponentialfunktionen mit den gleichen Eliminationskonstanten λ_ν beschrieben, für die jeweils optimale Werte von f_ν einschließlich der zugehörigen Standardabweichungen σf_ν ermittelt wurden. Die Ergebnisse sind in Tab.352/1 zusammengefaßt.

Als Beispiel wird die Fehlerberechnung für die normierte kumulierte Aktivität im Gesamtkörper durchgeführt:

$$\left(\sum_\nu \frac{f_\nu}{\lambda_\nu + \lambda}\right)^2 = \left(\frac{0.0019 \cdot 70}{0.0522 + 0.00024} + \frac{0.0063 \cdot 70}{0.00063 + 0.00024} + \frac{0.0060 \cdot 70}{0.00013 + 0.00024}\right)^2 = (1645\ h)^2$$

$$\sum_\nu \left(\frac{f_\nu}{\lambda_\nu + \lambda}\right)^2 \cdot \left\{\left(\frac{\sigma f_\nu}{f_\nu}\right)^2 + \left(\frac{\sigma \lambda_\nu}{\lambda_\nu + \lambda}\right)^2\right\} =$$

$$= \left(\frac{0.0019 \cdot 70}{0.0522 + 0.00024}\right)^2 \left\{\left(\frac{0.0003}{0.0019}\right)^2 + \left(\frac{0.011}{0.0522 + 0.00024}\right)^2\right\}$$

$$+ \left(\frac{0.0063 \cdot 70}{0.00063 + 0.00024}\right)^2 \left\{\left(\frac{0.001}{0.0063}\right)^2 + \left(\frac{0.00015}{0.00063 + 0.00024}\right)^2\right\}$$

$$+ \left(\frac{0.006 \cdot 70}{0.00013 + 0.00024}\right)^2 \left\{\left(\frac{0.0011}{0.0060}\right)^2 + \left(\frac{0.00002}{0.00013 + 0.00024}\right)^2\right\}$$

$$= 61\,186\ h^2$$

$$\delta\bar{A}' = \frac{\sqrt{61\,186\ h^2}}{1\,645\ h} = 0.15$$

Organ	Masse m(kg)	Gesamtanteile f_ν pro kg der einzelnen Komponenten mit den biol. Eliminationskonstanten λ_ν(h)		
		0.0522 ± 0.011	0.00063±0.00015	0.00013±0.00002
Gesamtkörper	70	0.0019 ± 0.0003	0.0063 ± 0.0010	0.0060 ± 0.0011
Leber	1.833	0.050 ± 0.042	0.077 ± 0.014	0.0054 ± 0.0048
Milz	0.176	0.027 ± 0.034	0.053 ± 0.010	0.0027 ± 0.0025
Nieren	0.288			
Cortex	0.186		0.115 ± 0.015	0.0042 ± 0.0049
Medulla	0.102	0.1 ± 0.1	0.053 ± 0.006	0.0073 ± 0.0020
Ovarien	0.009		0.020 ± 0.009	0.0043 ± 0.0017
Pankreas	0.061	0.098 ± 0.035	0.011 ± 0.005	0.0035 ± 0.0024
Schilddrüse	0.00199		0.020 ± 0.005	0.013 ± 0.008
Testes	0.038		0.020 ± 0.009	0.0043 ± 0.0017
Restkörper	67.611			

Tab.352/1: Biokinetische Daten mit Standardabweichungen für ^{75}Se-Selenmethionin nach LATHROP et al.(1972). Die biologischen Eliminationskonstanten λ_ν(h) sind für alle Organe die gleichen, ihre Gesamtanteile f_ν jedoch unterschiedlich. Man erhält die Werte von f_ν für ein Organ durch Multiplikation der angegebenen, auf 1 kg bezogenen Werte mit der Organmasse m.

Organ	$\bar{A}'$(h)	$\delta\bar{A}'$(%)
Gesamtkörper	1645	15
Leber	190	25
(Lunge	41	30)
Milz	12.1	25
Nieren	35.1	17
Cortex	26.7	22
Medulla	8.42	17
Ovarien	0.311	35
Pankreas	1.46	40
Schilddrüse	1.16	39
Testes	1.32	35
Restkörper	1358	18

Tab.352/2: Werte normierter kumulierter Aktivitäten $\bar{A}'$(h) und ihrer mittleren relativen Fehler $\delta\bar{A}'$(%), berechnet nach Gleichung 352/4 aus den Daten in Tab.352/1 für ^{75}Se-Selenmethionin.

Damit ist der relative Fehler der normierten kumulierten Aktivität kleiner als die Fehler von λ_ν (21, 24, 15%) und f_ν (16, 16, 18%). Dies ist dadurch plausibel zu machen, daß

- die Fehler der einzelnen Komponenten mit der ihnen entsprechenden kumulierten Aktivität gewichtet werden (wobei in diesem Beispiel die dritte Komponente mit ihrem relativ geringen Fehler stark überwiegt),
- die Standardabweichung $\sigma\lambda_\nu$ nicht auf λ_ν, sondern auf $\lambda_\nu + \lambda$ bezogen wird,
- eine Summe von Quadraten (hier im Zähler) kleiner ist als das Quadrat einer Summe (hier im Nenner).

Auf entsprechende Art wurden unter Verwendung der Daten aus Tab.352/1 nach Gleichung 352/3 und 352/4 Werte der kumulierten Aktivitäten und ihrer Fehler berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab.352/2 zusammengestellt. Daraus läßt sich entnehmen, daß der Mittelwert der Fehler der normierten kumulierten Aktivitäten in den einzelnen Organen (ohne Gesamt- und Restkörper) bei 30% liegt. Diese Zahl wurde auch für die Lunge zugrundegelegt, für die bei LATHROP et al.(1972) zwar der Wert der normierten kumulierten Aktivität, nicht jedoch die Einzeldaten für f_ν und λ_ν angegeben sind. Wiederum sind die Fehler der normierten kumulierten Aktivitäten geringer, als man in Anbetracht der teilweise erheblichen relativen Fehler der Anteile f_ν zunächst vermuten würde.

Für das im vorigen Abschnitt diskutierte Beispiel des ^{67}Ga-Citrat läßt sich eine Abschätzung des Fehlers der normierten kumulierten Aktivität nur für den Gesamtkörper durchführen. Die Ergebnisse der Messungen an Autopsieproben (NELSON et al.1972) weisen eine so große Schwankungsbreite auf, daß über den zeitlichen Verlauf der Retentionsfunktion in den einzelnen Organen keine statistisch befriedigende Aussage gemacht werden kann. Deshalb wurden die Ergebnisse aus den Messungen an einzelnen Organen jeweils gemittelt und als Anfangswerte einer Retentionsfunktion angenommen, deren Halbwertzeiten und prozentuale Komponentenanteile denen

der Ganzkörper-Retentionsfunktion gleichen (mird dose estimate report 2, 1973).

Für den Ganzkörper erhält man mit

$f_1 = 0.83 \pm 0.11$ $\qquad f_2 = 0.17$

$\lambda_1 = (0.00113 \pm 0.00015)\ h^{-1}$ $\qquad \lambda_2 = 0.0231\ h^{-1}$

$\lambda = 0.00889\ h^{-1}$

nach Gleichung 352/3

$$\tilde{A}' = 88.2\ h$$

Eine Standardabweichung für die zweite Komponente konnte in der zitierten Publikation nicht zuverlässig angegeben werden. Sie ist auch von geringerem Interesse, da der Beitrag der zweiten Komponente zur gesamten normierten kumulierten Aktivität nur 6% beträgt. Nach Gleichung 352/4 erhält man unter Berücksichtigung der Fehler nur der ersten Komponente für $\delta\tilde{A}'$ einen Wert von 13.3%. Selbst wenn die zweite Komponente mit einer erheblich größeren Unsicherheit behaftet ist als die erste, wird wegen ihres geringen Beitrages zum Gesamtwert der normierten kumulierten Aktivität der Fehler kleiner als 15% bleiben. Es ergibt sich also wie im Falle des ^{75}Se-Selenmethionin für die normierte kumulierte Ganzkörperaktivität

$$\delta\tilde{A}'_{GK} = 15\%$$

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

- Dosimetrisch verwertbare Ergebnisse relativ umfangreicher Untersuchungen über die Biokinetik von Radiopharmaka in Patientenkollektiven unter Einbeziehung von Ganzkörpermessungen sowie Messungen an bioptisch oder autoptisch gewonnenen Organproben liegen, soweit bekannt, bisher nur für ^{75}Se-Selenmethionin und ^{67}Ga-Citrat vor.
- Die Standardabweichung der normierten kumulierten Ganzkörperaktivität beträgt für die Patientenkollektive in beiden Untersuchungen 15%.

- Die Standardabweichungen der normierten kumulierten Aktivitäten in den einzelnen Organen liegen im Falle des Selenmethionin durchschnittlich bei 30%, im Falle des Gallium-Citrat höher. Eine mögliche Erklärung besteht darin, daß die Gewebsproben der Gallium-Studie ausschließlich aus Autopsien von Tumor-Patienten herrühren, die drei Stunden bis 22.7 Tage nach Applikation verstarben, während die Gewebsproben der Selenmethionin-Studie zum überwiegenden Teil aus chirurgischen Interventionen und nur bei 9 von 22 Patienten aus autoptischen Untersuchungen stammen.

  Diese Ergebnisse lassen sich möglicherweise auch dahingehend interpretieren, daß in einem "gemischten" Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Unsicherheit der normierten kumulierten Aktivitäten in den Organen von etwa 30% gerechnet werden kann, während die Schwankungsbreite bei Patienten im Finalstadium erheblich größer sein wird.

3.5.3 Meßzeitraum

Es wird nicht immer möglich und auch nicht sinnvoll sein, den Zeitraum, während dessen Retentionsdaten von Radiopharmaka an Patienten gemessen werden, so lange auszudehnen, bis die Nachweisgrenze erreicht ist. Andererseits kann eine zu kurze Meßdauer erhebliche Fehler bedingen. Es stellt sich also die Frage nach einer sinnvollen Festlegung der Meßdauer.

Bricht man eine Reihe von Messungen zum Zeitpunkt τ nach Applikation des Radiopharmakons ab, so erhält man eine Abschätzung zur "sicheren" Seite hin, d.h. eine Überschätzung, wenn man annimmt, daß von diesem Zeitpunkt an keine biologische Elimination mehr stattfindet und die Verringerung der Aktivität allein durch physikalischen Zerfall erfolgt. Ein Maß der dadurch bedingten Überschätzung X ist der Quotient

$$\frac{\bar{A}'_{o\to\tau} + \bar{A}'^{(phys)}_{\tau\to\infty}}{\bar{A}'_{o\to\infty}} =: X + 1 \qquad 353/1$$

mit

$$\bar{A}'_{o\to\tau} = \int_o^\tau \frac{A(t)}{A_o} dt = 1.443 \sum_\nu Q_\nu T_\nu \left(1 - e^{-\frac{0.693}{T_\nu}\tau}\right) \qquad 353/2$$

$$\bar{A}'^{(phys)}_{\tau\to\infty} = 1.443\ A'(\tau)\ T_{phys};\quad A'(\tau) = \frac{A(\tau)}{A_o} = \sum_\nu Q_\nu e^{-\frac{0.693}{T_\nu}\tau} \qquad /3$$

$$\bar{A}'_{o\to\infty} = \int_o^\infty \frac{A(t)}{A_o} dt = 1.443 \sum_\nu Q_\nu T_\nu \qquad 353/4$$

Einsetzen der Gleichungen 353/2-4 in 353/1 liefert

$$X = \frac{\sum_{\nu=1}^{n} Q_\nu (T_p - T_\nu)\ e^{-\frac{0.693}{T_\nu}\tau}}{\sum_{\nu=1}^{n} Q_\nu T_\nu} \qquad 353/5$$

Demnach hängt die Überschätzung X von der physikalischen Halbwertzeit T_p, den effektiven Halbwertzeiten T_ν und ihren Anteilen Q_ν an der Retentionsfunktion sowie dem Zeitpunkt τ ab, von dem an keine Messung mehr erfolgt.

Nur für n = 1 ist Gleichung 353/5 nach τ auflösbar:

$$\tau = 1.443\ T_1\ \ln\left(\frac{T_p - T_1}{X \cdot T_1}\right) \qquad 353/6$$

In diesem Fall kann man bei vorgegebener zugelassener Überschätzung X direkt die notwendige Meßdauer τ errechnen. Die Auflösbarkeit von Gleichung 353/5 nach τ für $n > 1$ scheitert daran, daß es nicht möglich ist, den ln einer Summe in Einzelterme aufzuspalten.

Voraussetzung für die Anwendbarkeit von Gleichung 353/5 ist — streng genommen — bereits die Kenntnis der betreffenden biokinetischen Daten, aus der heraus retrospektiv angegeben werden kann, mit welcher Überschätzung X der normierten kumulierten Aktivität ein Abbruch der Messung zum Zeitpunkt τ verbunden gewesen wäre oder wann man bei vorgegebener zugelassener Überschätzung X die Meßreihe hätte abbrechen können. Für diese zuletzt erwähnte Fragestellung ist Gleichung 353/5 dann von Nutzen, wenn biokinetische Daten in erster Näherung bekannt sind und für zusätzliche genauere Untersuchungen ein sinnvoller Meßzeitraum festgelegt werden soll, ein Problem, wie es sich beispielsweise bei der Planung von Messungen zur Ermittlung biokinetischer Daten am Menschen ergibt.

An drei Beispielen soll zunächst die Abhängigkeit der Überschätzung X der normierten kumulierten Aktivität vom Zeitpunkt τ des Abbrechens der Messungen dargestellt werden. Hierfür wurden die Radiopharmaka ^{75}Se-Selenmethionin, ^{67}Ga-Citrat und ^{99m}Tc-Pertechnetat ausgewählt, deren effektive Halbwertzeiten T_ν für die Ganzkörper-Retention einschließlich der relativen Anteile Q_ν der Komponenten unter gleichzeitiger Angabe der physikalischen Halbwertzeiten T_p in Tab.353/1 zusammengefaßt sind.

In den Abb.353/1a-c ist gemäß Gleichung 353/5 in doppeltlogarithmischem Maßstab jeweils die Überschätzung X in Abhängigkeit vom Zeitpunkt τ der Beendigung der Messungen aufgetragen. Zusätzlich sind über der gleichen Zeitachse die normierten Ganzkörper-Retentionsfunktionen $A_{eff}(t)/A_o$ sowie die normierten Aktivitätsfunktionen $A_{phys}(t)/A_o$ unter ausschließlicher Berücksichtigung des physikalischen Zerfalls dargestellt. Man erkennt, daß sich die Kurven $X(\tau)$ voneinander in ihrem Anfangswert und

Radiopharmakon	T_p	T_ν	Q_ν
^{75}Se-Selenmethionin	120 d	0.55 d	0.133
		33.2 d	0.444
		77.6 d	0.423
^{67}Ga-Citrat	78.1 h	21.7 h	0.17
		69.3 h	0.83
^{99m}Tc-Pertechnetat	6.03 h	3.01 h	0.518
		4.97 h	0.482

Tab.353/1: Effektive Halbwertzeiten T_ν und relative Anteile Q_ν der Komponenten für die Gesamtkörper-Retention dreier Radiopharmaka; T_p ist die physikalische Halbwertzeit der betreffenden Radionuklide.

ihrem Verlauf erheblich voneinander unterscheiden.

Der Anfangswert X(0), d.h. die maximal mögliche Überschätzung der normierten kumulierten Aktivität unter der Annahme einer einmaligen Messung der Aktivität zum Zeitpunkt der Applikation und der Annahme einer nicht vorhandenen biologischen Elimination, folgt aus Gleichung 353/5 für $\tau = 0$ und positive Q_ν zu

$$X(0) = \frac{T_p}{\sum_\nu Q_\nu T_\nu} - 1 \qquad 353/7$$

Je mehr sich also — anschaulich dargestellt — die Flächen unter der physikalischen und der effektiven Retentionsfunktion voneinander unterscheiden, umso größer wird diese aus nur einer Messung resultierende Überschätzung werden. Dies ist auch den Abb.353/1a-c zu entnehmen; für ^{75}Se-Selenmethionin, ^{67}Ga-Citrat

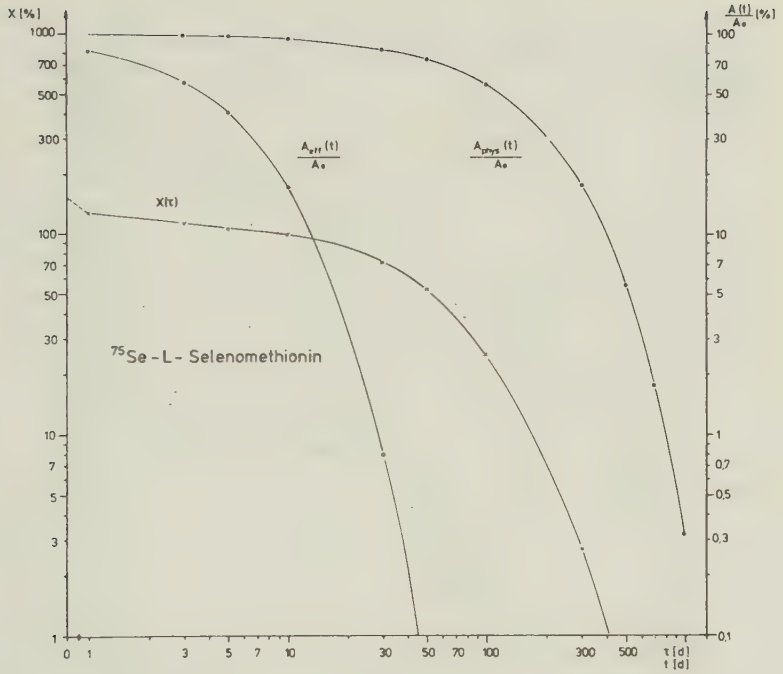


Abb.353/1a-c: Darstellung der Überschätzung X(τ) der normierten kumulierten Gesamtkörperaktivität unter der Annahme, daß die Messungen zum Zeitpunkt τ abgebrochen werden und nach diesem Zeitpunkt keine biologische Elimination mehr stattfindet. Zusätzlich sind die normierten effektiven Gesamtkörper-Retentionsfunktionen $A_{eff}(t)/A_o$ und die normierten Aktivitätsfunktionen $A_{phys}(t)/A_o$ unter ausschließlicher Berücksichtigung des physikalischen Zerfalls dargestellt.

353/1a: ^{75}Se-Selenmethionin
353/1b: ^{67}Ga-Citrat
353/1c: ^{99m}Tc-Pertechnetat

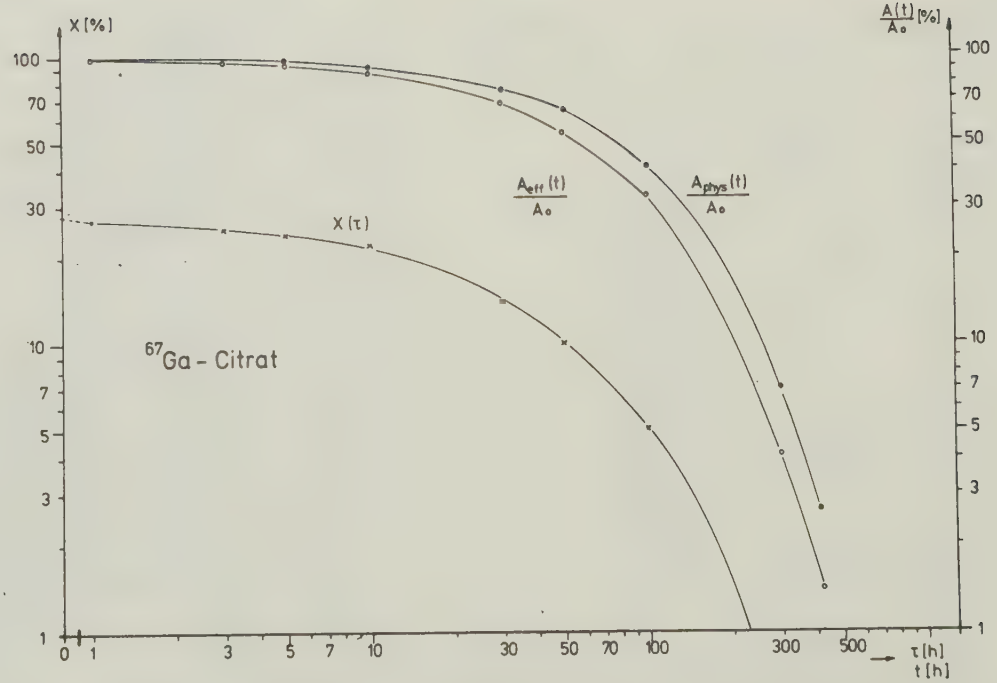


Abb.353/1b: Erläuterung siehe Abb.353/1a

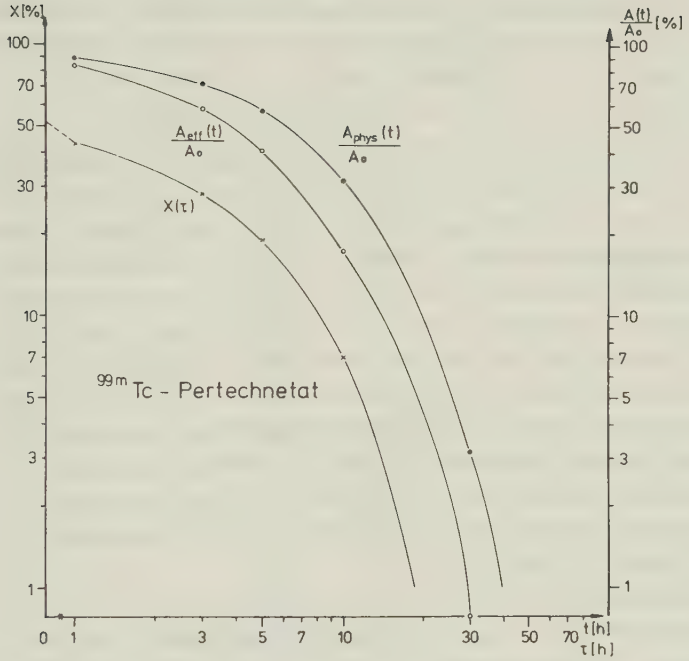


Abb.353/1c: Erläuterung siehe Abb.353/1a

und ^{99m}Tc-Pertechnetat betragen die Werte von X(0) 152, 28 und 52%.

Der Verlauf der Funktion X(τ) hängt von allen in Gleichung 353/5 auftretenden Größen ab, insbesondere jedoch von den effektiven Halbwertzeiten T_ν der einzelnen Komponenten der Retentionsfunktion, die im Exponenten $-0.693\tau/T_\nu$ der e-Funktion und in der Differenz $(T_p - T_\nu)$ den Verlauf von X(τ) bestimmen. Auch diese Abhängigkeit läßt sich den Abbildungen 353/1a-c entnehmen.

Für einige wichtige Radiopharmaka sollen unter Zugrundelegung von Ganzkörper-Retentionsfunktionen, die direkt der Literatur entnommen oder aus publizierten biokinetischen Daten errechnet wurden, die Maximalwerte der Überschätzung X = X(0) der normierten kumulierten Aktivität sowie diejenigen Zeitpunkte τ berechnet werden, für die die Überschätzung X(τ) der normierten kumulierten Aktivität gerade 20 bzw. 10% betragen würde unter der Annahme, daß die Messungen zum Zeitpunkt τ abgebrochen worden wären. In Tab.353/2 sind für ausgewählte Radiopharmaka folgende Daten zusammengestellt:

- physikalische Halbwertzeit T_p des betreffenden Radionuklids,
- effektive Halbwertzeiten T_ν der Komponenten der Ganzkörper-Retentionsfunktion und relativer Anteil Q_ν der Komponenten an der Retentionsfunktion,
- Überschätzung X = X(0) der normierten kumulierten Aktivität, die sich ergibt, wenn man statt der durch die T_ν und Q_ν charakterisierten Retentionsfunktionen eine ausschließlich durch T_p bestimmte Retentionsfunktion annimmt, d.h. die biologische Elimination des Radiopharmakons unberücksichtigt läßt,
- Zeitpunkte τ, zu denen man die Messungen bei einer vorgegebenen zugelassenen Überschätzung von 20 bzw. 10% hätte abbrechen können.

Aus Tab.353/2 läßt sich folgendes entnehmen:

- die maximale Überschätzung X(0) der normierten kumulierten Aktivität im Ganzkörper liegt zwischen 28 und 694%, in einem Fall (Hippuran) bei einem Faktor von 327;

Radiopharmakon	T_p	T_ν	Q_ν	X(0)	τ_{20}	τ_{10}
^{67}Ga-Citrat	78.1 h	21.7 h	0.17	28	15 h	2.19 d
		69.3 h	0.83			
^{75}Se-Selen-methionin	120 d	0.55 d	0.133	152	118 d	175 d
		33.2 d	0.444			
		77.6 d	0.423			
^{85}Sr-Nitrat	64 d	1.94 d	0.48	208	14.15 d	21.7 d
		8.04 d	0.24			
		64 d	0.28			
^{99m}Tc-Per-technetat	6.03 h	3.01 h	0.518	52	4.65 h	8.15 h
		4.97 h	0.482			
^{131}J-Jodid	8.05 d	0.25 d	0.48(1)	124	1.33 d	6.7 d
		6.67 d	0.52			
		0.205 d	0.40(2)	74	11.2 h	19.8 h
		7.33 d	0.60			
		4.46 d	-0.04			
		8.05 d	+0.04			
		2.95 h	0.29(3)	162	20.6 h	1.24 d
		9.51 h	0.35			
		193.2 h	0.36			
		0.99 h	0.14(4)	44	4.6 h	17.7 h
		13.9 h	0.18			
		193.2 h	0.68			
		3.92 h	0.42(5)	334	9.1 d	12.2 d
		73.9 h	0.58			
		9.51 h	0.31(6)	379	2.43 d	3.04 d
		15 h	0.54			
		193.2 h	0.15			

Tab.353/2: Fortsetzung und Erläuterungen siehe nächste Seite.

Radiopharmakon	T_p	T_ν	Q_ν	X(0)	τ_{20}	τ_{10}
^{131}J-MAA	8.05 d	11.28 h 111.6 h	0.87 0.13	694	10.4 d	15 d
^{131}J-Hippuran	8.05 d	0.30 h 0.99 h 7.22 h	0.805 0.17 0.025	32629	1.6 d	1.9 d
^{131}J-Bengal-rosa	8.05 d	1 d 4 d	0.85 0.15	455	6.2 d	8.85 d

Tab.353/2: Biokinetische Daten für ausgewählte Radiopharmaka (nach KAUL et al.1973), maximale Überschätzungen X = X(0) der normierten kumulierten Aktivität und Zeitpunkte τ, zu denen X 20 bzw. 10% beträgt.

Es bedeuten:

T_p physikalische Halbwertzeit

T_ν effektive Halbwertzeit einer Komponente

X(0) maximale Überschätzung der normierten kumulierten Aktivität durch nur einmalige Aktivitätsmessung zum Applikationszeitpunkt

τ_{20}, τ_{10} Zeitpunkte, für die $X(\tau)$ 20 bzw. 10% beträgt

Q_ν relativer Anteil einer Komponente

Erläuterungen zu ^{131}J-Jodid:

Angaben zu Funktionszustand, Anzahl der Patienten, Meßdauer: (1) euthyreot, 7 Pat., 40 d; (2) euthyreot, 10 Pat., 30 d; (3) euthyreot, 63 Pat., 4 d; (4) hyperthyreot, 42 Pat., 4 d; (5) hyperthyreot, 1 Pat., 40 d; (6) hypothyreot, 7 Pat., 4 d.

- die Werte der Zeit τ_{20} betragen 5 Stunden bis 118 Tage, der Zeit τ_{10} 8 Stunden bis 175 Tage.

Auffällig sind die Unterschiede von X und τ für verschiedenen Veröffentlichungen entnommene Retentionsfunktionen von ^{131}J Jodid. Zur Veranschaulichung wurden die Daten (1 bis 3) für euthyreote Patienten in Abb.353/2a-c graphisch dargestellt. Man erkennt daraus, wie stark sich vom Aspekt her relativ geringe Unterschiede im Verlauf der Retentionsfunktion $A_{eff}(t)/A_o$ auf die Form von $X(\tau)$ und damit auf τ_{20} und τ_{10} auswirken. Daraus folgt, daß man für die Planung von Retentionsmessungen eher längere als die hier berechneten Meßzeiträume ansetzen sollte.

Stark vereinfacht lassen sich die Ergebnisse von Tab.353/2 folgendermaßen zusammenfassen:

- Die mittlere Überschätzung der normierten kumulierten Aktivität bei nur einer Anfangsmessung beträgt (ohne Berücksichtigung des ^{131}J-Hippuran mit seiner extrem kurzen biologischen Halbwertzeit) 225%, d.h. etwas mehr als einen Faktor 3.
- Die notwendige Meßdauer τ_{10} nimmt Werte zwischen dem 0.09- und 1.87-fachen, im Mittel dem 0.78-fachen der jeweiligen physikalischen Halbwertzeit T_p an. Daraus ergibt sich, daß für die Messung biokinetischer Daten von Radiopharmaka an Patienten ein Untersuchungszeitraum von der Größenordnung einer physikalischen Halbwertzeit anzusetzen sein wird.

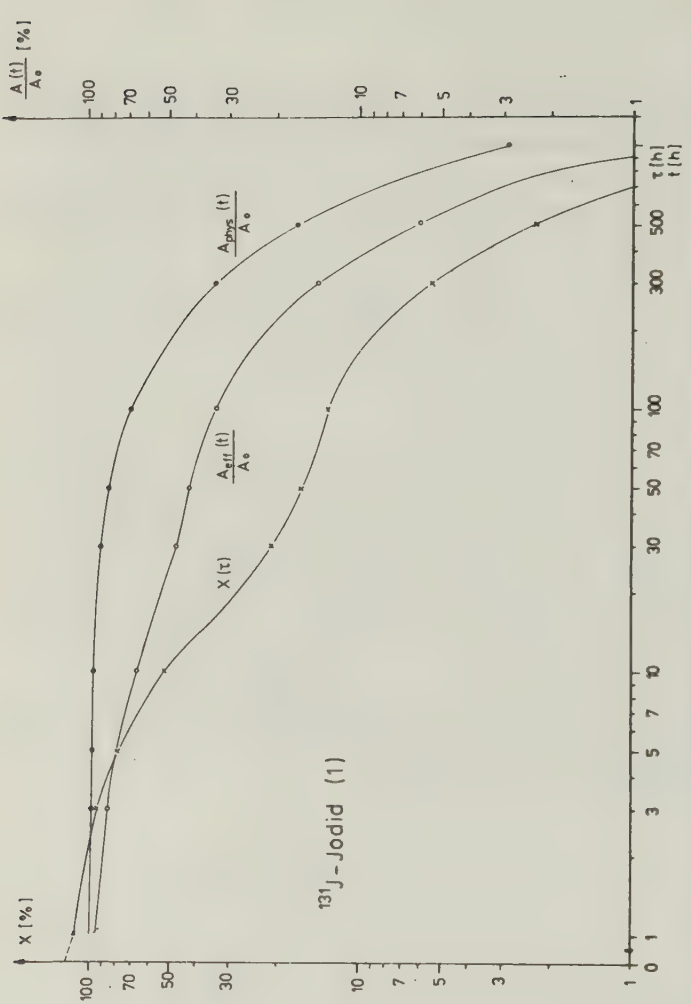


Abb.353/2a-c: Darstellung der Überschätzung X(τ) der normierten kumulierten Gesamtkörperaktivität sowie der effektiven und physikalischen Retentionsfunktionen (s.Erläuterungen zu Abb.353/1) für ^{131}J-Jodid unter Zugrundelegung der in Tab.353/2 mit (1), (2) und (3) gekennzeichneten biokinetischen Daten euthyreoter Patienten.

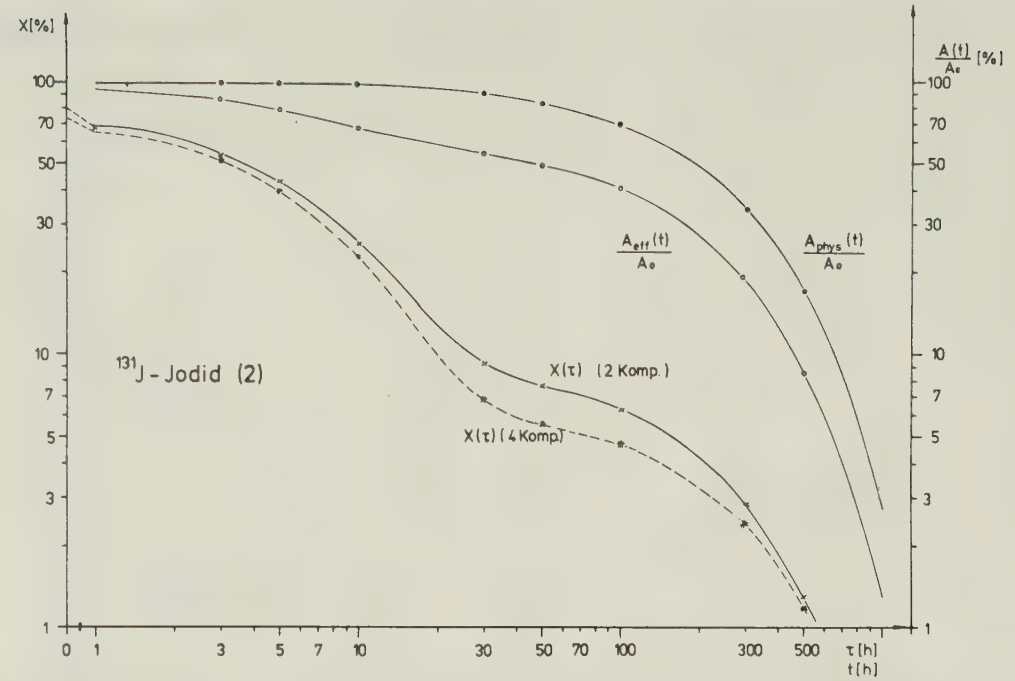


Abb.353/2b: Erläuterungen siehe Abb.353/2a. X(τ) ist sowohl für alle 4 als auch nur für die beiden Hauptkomponenten der Retentionsfunktion eingezeichnet. Biokinetische Daten (2) aus Tab.353/2.

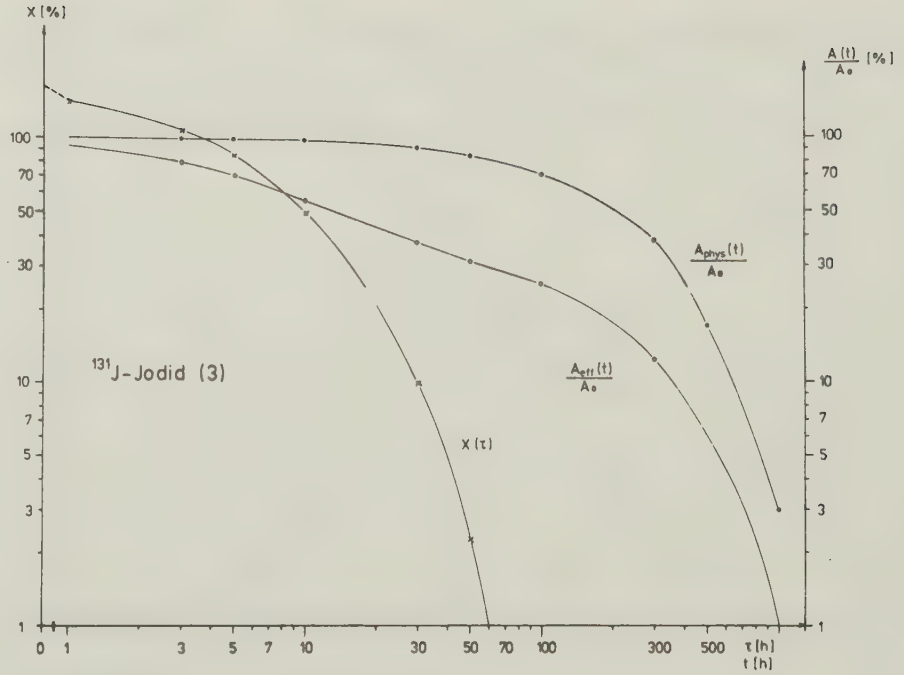


Abb.353/2c: Erläuterungen siehe Abb.353/2a. Biokinetische Daten (3) aus Tab.353/2.

4 Kombination der verschiedenen Einzelfehler und Diskussion der möglichen Fehlerbreite bei Fehlerberechnungen

Gemäß Gleichung 312/1 setzt sich die target-Dosis D_τ aus folgenden Beiträgen zusammen:

$$D_\tau = D_{np,\tau\leftarrow\tau} + D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau} + \sum_\sigma D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} + D_{\gamma,\tau\leftarrow RK} \qquad 312/1$$

mit
$$D_{np,\tau\leftarrow\tau} = \frac{A_o}{m_\tau}\,\bar{A}'_\tau \sum_i \Delta_i^{np}$$

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau} = \frac{A_o}{m_\tau}\,\bar{A}'_\tau \sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow\tau,i}$$

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma} = \frac{A_o}{m_\tau}\,\bar{A}'_\sigma \sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow\sigma,i}$$

$$D_{\gamma,\tau\leftarrow RK} = \frac{A_o}{m_\tau}\,\bar{A}'_{RK} \sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow RK,i}$$

Daraus folgt nach den bekannten Regeln der Fehlerfortpflanzung für den relativen Fehler der target-Dosis:

$$\delta^2 D_\tau = \left(\frac{D_{np,\tau\leftarrow\tau}}{D_\tau}\right)^2 \{\delta^2 A_o + \delta^2 m_\tau + \delta^2\bar{A}'_\tau + \delta^2(\sum_i \Delta_i^{np})\} \qquad 4/1$$
$$+ \left(\frac{D_{\gamma,\tau\leftarrow\tau}}{D_\tau}\right)^2 \{\delta^2 A_o + \delta^2 m_\tau + \delta^2\bar{A}'_\tau + \delta^2(\sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow\tau,i})\}$$
$$+ \sum_\sigma \left(\frac{D_{\gamma,\tau\leftarrow\sigma}}{D_\tau}\right)^2 \{\delta^2 A_o + \delta^2 m_\tau + \delta^2\bar{A}'_\sigma + \delta^2(\sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow\sigma,i})\}$$
$$+ \left(\frac{D_{\gamma,\tau\leftarrow RK}}{D_\tau}\right)^2 \{\delta^2 A_o + \delta^2 m_\tau + \delta^2\bar{A}'_{RK} + \delta^2(\sum_i \Delta_i\phi_{\tau\leftarrow RK,i})\}$$

Für $\delta^2 \sum_i \Delta_i \to 0$ verschwindet der letzte Summand in der ersten Zeile von Gleichung 4/1; für die darunter stehenden Terme wird

$$\delta^2(\sum_i \Delta_i\phi_i) = \frac{\sum_i (\delta^2\Delta_i + \delta^2\phi_i)\,(\Delta_i\phi_i)^2}{(\sum_i \Delta_i\phi_i)^2} \xrightarrow{\delta^2\Delta_i \to 0} \frac{\sum_i (\Delta_i\phi_i \cdot \delta\phi_i)^2}{(\sum_i \Delta_i\phi_i)^2}$$

4/2

Sind effektive absorbierte Bruchteile $\bar{\phi}$ verfügbar, so daß

$$\sum_i \Delta_i \phi_i = \bar{\phi} \sum_i \Delta_i \qquad 4/3$$

so wird

$$\delta^2 \left(\sum_i \Delta_i \phi_i \right) = \delta^2 \left(\bar{\phi} \sum_i \Delta_i \right) = \delta^2 \bar{\phi} + \delta^2 \sum_i \Delta_i \xrightarrow{\delta^2 \sum_i \Delta_i \to 0} \delta^2 \bar{\phi} \qquad 4/4$$

Die jeweils letzten Summanden der vier Zeilen von Gleichung 4/1 sind also für $\delta^2 \sum_i \Delta_i \to 0$ entsprechend zu substituieren.

Die Ableitung von Gleichung 4/1 ist streng gültig für voneinander unabhängige Variable; ϕ_τ und m_τ sind jedoch nicht voneinander unabhängig, sondern können, wie früher gezeigt wurde, durch Beziehungen der Form

$$\phi_{\tau \leftarrow \tau} \sim m_\tau^{1/3} \qquad \phi_{\tau \leftarrow RK} \sim m_\tau^{1/3} \qquad 4/5$$

miteinander verknüpft sein. Stets ist jedoch mit einer Zunahme der Masse m_τ auch eine Zunahme des absorbierten Bruchteils ϕ_τ verbunden. Da in Gleichung 312/1 ϕ_τ im Zähler und m_τ im Nenner steht, bedeutet eine voneinander unabhängige Betrachtung des Fehlers von m_τ und ϕ_τ in Gleichung 4/1 eine mögliche Überschätzung des relativen Fehlers δD_τ der target-Dosis, keinesfalls jedoch eine Unterschätzung.

4.1 Beispiel: ^{75}Se-Selenmethionin

Für das Radiopharmakon ^{75}Se-Selenmethionin sollen im folgenden quantitative Abschätzungen des Fehlers der target-Dosis D_τ für die Organe Leber, Ovarien und Testes durchgeführt werden. Unter Zugrundelegung der biokinetischen Daten aus Tab.352/1 bzw. 352/2 errechnen sich nach Gleichung 312/1 folgende Dosiswerte (mrd/µCi):

Leber: $D_\tau = 3.1 + 15 \quad (+0.85) + 4.1 \approx 22.2$
Ovarien: $D_\tau = 1.0 + 0.8 \quad (+0.48) + 8.1 \approx 9.9$ 4/6

Testes: $D_\tau = 1.0 + 1.5\ (+0.04) + 7.5 \approx 10.0$

Eingeklammert sind die Werte der Dosisbeiträge von den übrigen source-Organen auf das jeweilige target-Organ; sie werden im folgenden nicht berücksichtigt, da sie nur wenig zur target-Dosis und erst recht zum Fehler der target-Dosis beitragen.

Die Standardabweichung δA_o der tatsächlich applizierten Aktivität wird nach den Ergebnissen des Abschnitts 3.2 mit 9% angenommen, die Standardabweichung δm_τ für die Masse des target-Organs derjenigen für die Masse des Gesamtkörpers gleichgesetzt. Diese beträgt bei den von LATHROP et al.(1972) untersuchten Patienten 24%. Die Standardabweichungen $\delta\bar{A}'$ der normierten kumulierten Aktivitäten betragen nach Tab.352/2 für Leber, Ovarien und Testes 25, 35 und 35%, für den Restkörper 18%.

Für die Berechnung der Ausdrücke $\delta^2(\sum_i \Delta_i \phi_i)$ bieten sich zwei Möglichkeiten:

- (I): Anwendung der bei LATHROP et al.(1972) angegebenen Variationskoeffizienten $\delta\bar{\phi}$ der effektiven absorbierten Bruchteile $\bar{\phi}$ gemäß Gleichung 4/4 für ^{75}Se;
- (II): Benutzung der bei SNYDER et al.(1969) mitgeteilten Variationskoeffizienten $\delta\phi_i$ der einzelnen absorbierten Bruchteile ϕ_i gemäß Gleichung 4/2 für die 12 γ-Energien des ^{75}Se; dieser Weg ist wegen der zahlreichen Interpolationen, Multiplikationen und Additionen mit erheblichem Rechenaufwand verbunden. Er wird zusätzlich kompliziert durch die Berechnung der absorbierten Bruchteile vom Restkörper RK auf ein target τ gemäß

$$\phi_{\tau\leftarrow RK,i} = \frac{m_{GK}}{m_{RK}} \phi_{\tau\leftarrow GK,i} - \frac{m_\tau}{m_{RK}} \phi_{\tau\leftarrow\tau,i} \qquad 4/7$$

und ihres Variationskoeffizienten gemäß

$$\delta^2\phi_{\tau\leftarrow RK,i} = \frac{(m_{GK} \cdot \sigma\phi_{\tau\leftarrow GK,i})^2 + (m_\tau \cdot \sigma\phi_{\tau\leftarrow\tau,i})^2}{(m_{RK} \cdot \phi_{\tau\leftarrow RK})^2} \qquad 4/8$$

und wurde deshalb im vorliegenden Beispiel nur für die targets

Leber und Testes durchgeführt, wobei für den Variationskoeffizienten $\delta\phi_{Test \leftarrow GK}$ wegen der Anwendung des Reziprozitätstheorems zur Berechnung von $\phi_{Test \leftarrow GK}$ ein Wert von 12% angenommen wurde (vgl. 3.1.1).

Die Ergebnisse der Berechnung von $\delta(\sum_i \Delta_i \phi_i)$ nach den beiden beschriebenen Methoden I und II lauten für die verschiedenen source-target-Paare:

	I	II
Leber ← Leber	0.94%	0.38%
Leber ← Restkörper	7.1 %	2.9 %
Ovar ← Ovar	1.8 %	
Ovar ← Restkörper	45 %	
Testes ← Testes	1.5 %	0.62%
Testes ← Restkörper	23 %	6.5 %

Man erkennt, daß die Variationskoeffizienten für die effektiven absorbierten Bruchteile $\overline{\phi}$ größer sind als die nach der konventionellen Methode berechneten. Dies mag an der für die Berechnung der effektiven absorbierten Bruchteile verwendeten geringeren Anzahl von Photonengeschichten liegen, aber auch an der Nichtbenutzung des Reziprozitätstheorems, dessen Ergebnisse für den Gesamtkörper als source und ein Organ als target relativ zuverlässig sind (innerhalb einer Schwankungsbreite von 12% nach SNYDER u.FORD 1973). Im folgenden sollen jedoch im Sinne einer konservativen Abschätzung des Fehlers der target-Dosis die größeren Werte der Variationskoeffizienten der effektiven absorbierten Bruchteile $\overline{\phi}$ berücksichtigt werden.

Die für die Berechnung des mittleren relativen Fehlers der target-Dosis nach Gleichung 4/1, 4/4 und 4/6 verwendeten Werte seien noch einmal zusammengestellt:

δA_o = 9 %

δm_T = 24%

$\delta \bar{A}'$ = 25% (Leber), 35% (Ovarien und Testes), 18% (Restkörper)

$\delta \overline{\phi}$ siehe obige Werte unter I

Die mittlere Abweichung berechneter und an Patienten gemessener absorbierter Bruchteile in der Größenordnung von etwa 30% werde durch einen zweiten Satz mittlerer relativer Fehler von $\bar{\phi}$ berücksichtigt, gekennzeichnet durch eine (2) (s.Tab.41/1).

Explizit lautet die Berechnung des relativen mittleren Fehlers der Energiedosis am Beispiel des target-Organs Leber:

$$\delta^2 D_L = \left(\frac{3.1}{22.2}\right)^2 (9^2 + 24^2 + 25^2 + 0)$$

$$+ \left(\frac{15}{22.2}\right)^2 (9^2 + 24^2 + 25^2 + 30.9^2)$$

$$+ \left(\frac{4.1}{22.2}\right)^2 (9^2 + 24^2 + 25^2 + 37.1^2)$$

$$\delta D_L = 33.7\%$$

In Tab.41/2 sind mittlere relative Fehler der Energiedosis in Leber, Ovarien und Testes zusammengestellt, die sich bei Berücksichtigung des mittleren relativen Fehlers jeweils nur einer der Größen A_o, m_T, $\tilde{A}'$, $\bar{\phi}^{(1)}$ oder $\bar{\phi}^{(2)}$ ergeben. Kombination der mittleren relativen Fehler dieser Größen führt zu Werten des mittleren relativen Fehlers der Energiedosis, wie sie in Tab.41/3 angegeben sind. Aus den beiden Tabellen läßt sich folgendes entnehmen:

- Der mittlere relative Fehler δD_T ist wegen $a^2 + b^2 \leq (a + b)^2$ stets kleiner als die mittleren relativen Einzelfehler δA_o, δm_T, $\delta\tilde{A}'$, $\delta\bar{\phi}^{(1)}$ oder $\delta\bar{\phi}^{(2)}$.
- Berücksichtigung nur des statistischen Fehlers der Monte-Carlo-Berechnungen führt zu einem mittleren relativen Fehler der für das Phantom berechneten Organdosis in Leber, Ovarien und Testes von 1.5, 36.8 und 17.3%.
- Zusätzliche Berücksichtigung des an Patienten ermittelten relativen mittleren Fehlers der normierten kumulierten Aktivität erhöht diese Werte auf 17.9, 46.9 und 32.0%.

target:	Werte von $\delta\bar{\phi}$(%) für Leber		Ovarien		Testes	
source:	Leber	RK	Ovarien	RK	Testes	RK
(1)	0.94	7.1	1.8	45	1.5	23
(2)	30.94	37.1	31.8	75	31.5	53

Tab.41/1: Mittlerer relativer Fehler von $\bar{\phi}$: (1) unter Berücksichtigung nur des statistischen Fehlers der Monte-Carlo-Berechnungen, (2) unter zusätzlicher Berücksichtigung der mittleren Abweichung berechneter und an Patienten gemessener absorbierter Bruchteile in der Größenordnung von 30%. RK Restkörper.

target-Organ	δD_T(%) unter Berücksichtigung des mittleren relativen Fehlers von				
	A_o	m_T	$\bar{A}'$	$\bar{\phi}^{(1)}$	$\bar{\phi}^{(2)}$
Leber	6.4	17.1	17.9	1.5	22.0
Ovarien	7.5	19.9	29.0	36.8	61.4
Testes	6.9	18.5	27.0	17.3	40.0

Tab.41/2: Mittlerer relativer Fehler der target-Dosis D_T unter Berücksichtigung des mittleren relativen Fehlers jeweils nur einer der angegebenen Größen.

target-Organ	δD_T(%) unter Berücksichtigung des mittleren relativen Fehlers von			
	$\bar{A}', \bar{\phi}^{(1)}$	$m_T, \bar{A}', \bar{\phi}^{(1)}$	$A_o, m_T, \bar{A}', \bar{\phi}^{(1)}$	$A_o, m_T, \bar{A}', \bar{\phi}^{(2)}$
Leber	17.9	24.8	25.6	33.7
Ovarien	46.9	50.9	51.4	71.2
Testes	32.0	37.0	37.6	52.2

Tab.41/3: Mittlerer relativer Fehler der target-Dosis D_T unter gleichzeitiger Berücksichtigung der mittleren relativen Fehler der angegebenen Größen.

- Zusätzliche Berücksichtigung der Schwankungsbreite der Organmassen von Patienten sowie der Schwankungsbreite der tatsächlich applizierten Aktivität resultiert in einem mittleren relativen Fehler der für das Standardphantom berechneten target-Dosis von 24.8, 50.9 und 37.0 bzw. 25.6, 51.4 und 37.6%.
- Stellt man darüber hinaus die Abweichung rechnerisch ermittelter und an Patienten gemessener absorbierter Bruchteile in Rechnung, so ergibt sich für Patienten ein mittlerer relativer Fehler der Energiedosis in Leber, Ovarien und Testes von 33.7, 71.2 und 52.2%.

Nicht recht plausibel erscheint es, daß der Wert des Variationskoeffizienten für den effektiven absorbierten Bruchteil von Restkörper auf Ovarien mit 45% wesentlich größer sein soll als derjenige von Restkörper auf Testes mit 23%. Er wurde jedoch für die Durchführung der beschriebenen Fehlerabschätzung übernommen, da er sich nicht ohne weiteres nachprüfen läßt.

Wie aufgrund der Gesetze der Fehlerfortpflanzung zu erwarten ist, wird der mittlere relative Fehler der target-Dosis (vgl.Tab. 41/3) weitgehend von dem größten mittleren relativen Fehler der in die Rechnung eingehenden Größen bestimmt.

4.2 Diskussion der am Beispiel des ^{75}Se-Selenmethionin gewonnenen Ergebnisse

Für ^{75}Se-Selenmethionin liegen im Gegensatz zu den meisten anderen Radiopharmaka fundierte Ergebnisse biokinetischer Untersuchungen am Menschen vor. Daher trägt in diesem Fall auch nicht die mangelhafte Kenntnis biokinetischer Daten an erster Stelle zum mittleren relativen Fehler der target-Dosis bei. Im vorliegenden Beispiel dominiert, zumindest für die Gonaden, der Fehler der absorbierten Bruchteile. Der Anteil von 30%, der sich auf die Übereinstimmung von für das Standardphantom errechneten und an Patien-

ten gemessenen Werten bezieht, sollte durch entsprechende weiterführende Untersuchungen noch verringert werden können. Hierbei müßten den Meßergebnissen Werte absorbierter Bruchteile gegenübergestellt werden, die für an die Patientenkonstitution angepaßte Phantome berechnet wurden.

Auch eine Senkung der Werte der Variationskoeffizienten absorbierter Bruchteile für Gonaden (und rotes Knochenmark) als targets erscheint möglich. Wahrscheinlich ist die Güte der in den neueren Veröffentlichungen (z.B. SNYDER et al.1974) enthaltenen Werte spezifischer absorbierter Bruchteile, deren Berechnung auf der Hinzuziehung verfeinerter Verfahren beruht (s. 2.1.2.1), besser als in der Publikation von LATHROP et al.(1972). Leider enthalten die neueren Veröffentlichungen jedoch keine Angaben zum Fehler der einzelnen Werte. Andererseits gibt es für spezifische absorbierte Bruchteile, die nach der build-up-Faktor-Methode berechnet wurden, kein so naheliegendes Maß für den Fehler wie den Variationskoeffizienten für diejenigen absorbierten Bruchteile, die nach der Monte-Carlo-Methode ermittelt wurden. Eine Fortführung der experimentellen Überprüfung rechnerisch gewonnener Werte durch Messungen an den entsprechenden Phantomen erscheint hier als geeigneter Weg. Immerhin wurde nach J.P.JONES et al.(1976) für das Phantom des Standardmenschen und die unter 3.1.4 beschriebene target-Region auf der Haut über der Leber für Leber bzw. Milz als source-Organe eine Übereinstimmung zwischen errechneter und gemessener Dosis von 1 bzw. 9% erreicht.

Die formal vom absorbierten Bruchteil unabhängige Behandlung der Schwankung der target-Masse in Gleichung 4/1 wird im allgemeinen zu einer Überschätzung des Fehlers der target-Dosis führen. Im gleichen Sinne wird die Annahme einer Proportionalität zwischen Gesamtkörper- und Organmasse wirken, da überdurchschnittliches Körpergewicht häufig durch einen entsprechend hohen Anteil an Fettgewebe bedingt ist. Die Berücksichtigung vom Durchschnitt deutlich abweichender target-Organ-Massen erscheint angezeigt in

solchen Fällen, in denen das target-Organ eine im Vergleich zu den übrigen Organen überdurchschnittliche kumulierte Aktivitätskonzentration aufweist.

Der mittlere relative Fehler der applizierten Aktivität von weniger als 10% liefert im allgemeinen einen nur unwesentlichen Beitrag zum Fehler der target-Dosis und wird deshalb in den meisten Fällen unberücksichtigt bleiben können.

4.3 Beispiel: ^{67}Ga-Citrat

Eine Betrachtung der aus Messungen an Menschen gewonnenen biokinetischen Daten für ^{67}Ga-Citrat (s.Tab.351/3) zeigt, daß die Unsicherheit von Dosiswerten für dieses Radiopharmakon im wesentlichen durch die große Streubreite dieser Daten bedingt sein wird. Da Werte mittlerer relativer Fehler der normierten kumulierten Aktivitäten nicht verfügbar sind und damit die Möglichkeit einer formalen Fehlerberechnung der target-Dosis nach Gleichung 4/1 entfällt, werde die target-Dosis in zwei Organen unter folgenden Annahmen berechnet:

- für die Milz unter der Annahme der mittleren normierten kumulierten Aktivitäten $\tilde{A}'$ nach Tab.351/3 sowie des kleinsten und größten Wertes von $\tilde{A}'_{Milz}$,
- für die Ovarien unter der Annahme der mittleren, der kleinsten und der größten Werte der normierten kumulierten Aktivitäten in Tab.351/3.

Die Ergebnisse lauten für die

- Milz: D = 0.650. 0.288, 1.23 mrd/µCi
- Ovarien: D = 0.244, 0.293, 0.134 mrd/µCi

Im Falle der Milz (dem Organ mit der höchsten mittleren kumulierten Aktivitätskonzentration) reduziert sich also die Schwankungsbreite zwischen kleinstem und größtem Wert der normierten kumulierten Aktivitäten von der Größenordnung eines Faktors 26

auf eine Schwankungsbreite der target-Dosis in diesem Organ von der Größenordnung eines Faktors 2 (+90%, -56%). Für die Ovarien als target-Organ bringt die Anwendung der kleinsten Werte normierter kumulierter Organaktivitäten eine Vergrößerung der Restkörperaktivität mit sich, so daß sich die im wesentlichen durch die Restkörperaktivität bedingte Ovarialdosis sogar um 20% erhöht, bei Anwendung der Maximalwerte normierter kumulierter Organaktivitäten um 45% erniedrigt. Auch für die Ovarien verringert sich also die erhebliche Schwankungsbreite zwischen kleinstem und größtem Wert der normierten kumulierten Organaktivitäten von der Größenordnung eines Faktors von durchschnittlich 20 auf beträchtlich geringere Schwankungsbreiten der target-Dosis.

Wesentliche Voraussetzung für diese Ergebnisse ist die Annahme einer konstanten normierten kumulierten Gesamtkörperaktivität. Diese Annahme ist nicht unrealistisch, da der mittlere relative Fehler dieser Größe mit 15% (vgl.3.5.2) klein gegen die Fehler der normierten kumulierten Organaktivitäten ist.

Aus diesem Beispiel wird die Wichtigkeit einer zuverlässigen Kenntnis der kumulierten Gesamtkörperaktivität ersichtlich, da für Organe mit nicht zu hoher normierter kumulierter Aktivitätskonzentration die target-Dosis meistens überwiegend von der normierten kumulierten Restkörperaktivität bestimmt wird, es sei denn, daß sich in der näheren Umgebung ein Organ mit erheblicher normierter kumulierter Aktivitätskonzentration befände. In einem solchen Fall ist dann die Kenntnis der normierten kumulierten Aktivität in diesem Organ für die Abschätzung der Dosis in dem Organ selbst und den Nachbarorganen von wesentlicher Bedeutung.

4.4 Vergleich von Dosiswerten

Für einige weitere Radiopharmaka sind aus den mird dose estimate reports biokinetische Daten und Dosiswerte verfügbar,

jedoch ohne Angaben zur Fehlerbreite dieser Größen. Zum Teil wurden unter Benutzung von Erfahrungswerten Stoffwechselmodelle angenommen und den Dosisberechnungen zugrundegelegt. Die Ergebnisse stellen wohl die zur Zeit verläßlichsten Dosiswerte für die betreffenden Radiopharmaka dar. Sie sind in Tab.44/1 den Ergebnissen von Berechnungen gegenübergestellt, die auf der Grundlage aus der Literatur verfügbarer und kritisch ausgewählter biokinetischer Daten nach dem Konzept des absorbierten Bruchteils (Gleichungen 211/1 und 212/1) durchgeführt wurden. Versucht man, aus dem Vergleich dieser zumindest bezüglich der Berechnung nachprüfbaren Werte eine Aussage über die Schwankungsbreite von Angaben zur Energiedosis im Standardmenschen nach Applikation von Radiopharmaka abzuleiten, so ergibt sich folgendes:

Bis auf wenige Ausnahmen stimmen die in Tab.44/1 aufgenommenen Organdosen innerhalb eines Faktors 2 - 3 überein. Stärker abweichende Angaben beruhen meist auf den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen und treten besonders bei den Testes auf (^{67}Ga-Citrat, ^{197}Hg-Chlormerodrin), deren Anteil an der Gesamtkörpermasse sich bei Tier und Mensch erheblich unterscheidet. Besonders geringe Diskrepanzen sind bei den kurzlebigen Radionukliden zu beobachten, da unterschiedliche Angaben zur biologischen Halbwertzeit kaum Auswirkungen auf die Dosis haben.

	Energiedosis (mrd/µCi) in								
	GK	Ovarien	Testes	Leber	Lunge	Milz	Nieren	Sk/RKn	anderen Organen
^{75}Se-Selenmethionin									
M mird der 1	8	5	11	25		16	22		12 Pankreas
M LATHROP 1972	7.6	10	10	23	9.7	14	23	8.3	13 Pankreas
H SODEE 1965	11		25	9.8	12	24	43	12	33 Pankreas
A ZUIDEMA 1963	13	19	17	25	12	19	67	15	49 Pankreas
^{67}Ga-Citrat									
M mird der 2	0.26	0.28	0.24	0.46		0.53	0.41	0.44	0.36 - 0.90 Darm
M SAUNDERS 1971	0.28	0.36	0.35	0.31	0.28	0.29	0.30	0.32	
R GLAUBITT 1971	0.25	0.16	2.4	1.3	0.20	1.2	0.84	0.76	0.19 Darm
^{99m}Tc-S-Kolloid									
M mird der 3, normal	0.019	0.0056	0.0011	0.34		0.21		0.027^{+}	
path.1	0.019	0.0081	0.0021	0.21		0.28		0.045^{+}	
path.2	0.018	0.012	0.0032	0.16		0.42		0.079^{+}	
M FRENCH 1969, normal	0.016	0.0061	0.0021	0.35	0.0022	0.053	0.033	0.011	
^{198}Au-Kolloid									
M mird der 4, normal	1.4	0.14	0.035	39		12		2.7^{+}	
path.1	1.4	0.27	0.11	24		38		4.5^{+}	
path.2	1.4	0.47	0.19	19		56		8.9^{+}	
M WOLF 1968, normal	1.3	0.18	0.035	39	0.67	21	1.1	0.59	
M HAAS 1968, normal	1.3	0.24	0.097	39	0.73	21	1.2	0.28	
path.	1.3	0.38	0.25	30	0.79	61	1.3	0.40	
M ROOT 1954, normal	1.3	0.32	0.18	33	2.0	43	1.5	0.35	
^{131}J-Jodid									
M mird der 5, eu(25)	0.71	0.14	0.088	0.48				0.26^{+}	1300 SD
M POPE 1966, eu(32)	1.0	0.25	0.25	0.24	0.46	0.23	0.21	0.38	1900 SD

M COLARD 1965, eu(52)	1.2	0.21	0.19	0.18	0.49	0.18	0.15	0.37	2600	SD
M OBERHAUSEN 1968,eu(60)	1.6	0.19	0.18	0.18	0.57	0.17	0.14	0.43	3300	SD
^{197}Hg-Chlormerodrin										
M mird der 6, n.block.		0.040	0.028	1.5			12/1.4	0.11^{+}	1.1	Blasenwand
block.		0.046	0.037	0.056			9.5/1.2	0.082^{+}	1.2	Blasenwand
M RAYNAUD 1963	0.29	0.10	0.072	0.24	0.095	0.49	42	0.16		
M BLAU 1962	0.076	0.061	0.075	0.072	0.055	0.099	4.7	0.072		
M REBA 1962	0.10	0.089	0.084	0.10	0.080	0.13	5.4	0.10		
T MILLER 1968	0.22	0.027	0.84	1.2	0.25	0.62	34	0.082		
^{131}J-Bengalrosa										
M mird der 7		1.6	0.14	0.80				0.32^{+}	3.5-35	Darm
M WELLMAN 1970	0.49	0.99	0.32	0.36	0.24	0.34	0.42	0.29	6.6	Darm
^{99m}Tc-Pertechnetat										
M mird der 8, inaktiv	0.014	0.022	0.009					0.019^{+}	0.13	SD
aktiv	0.011	0.030	0.009					0.017^{+}	0.13	SD
M HERBERT 1965	0.015	0.019	0.019	0.017	0.015	0.018	0.017	0.018	0.56	SD
M BEASLEY 1966	0.015	0.020	0.019	0.017	0.015	0.016	0.017	0.018		
M KUBASSI 1975	0.010	0.015	0.015	0.018	0.010	0.011	0.030	0.01C	0.082	SD

Tab.44/1: Werte der Energiedosis (mrd/µCi) aus den mird dose estimate reports 1 - 8 (abgekürzt "der") und nach eigenen Berechnungen auf der Grundlage aus der Literatur zusammengestellter biokinetischer Daten (KAUL et al.1973), die von Untersuchungen an Menschen (M), Hunden (H), Affen (A), Ratten (R) und mehreren Tierarten (T) stammen. Path.1 und 2 stehen für leichtere und schwerere Parenchymschädigungen der Leber, eu für euthyreot, die Zahlen in Klammern dahinter für den Schilddrüsen-uptake (%), block. für Blockade der Nieren durch vorherige Gabe einer inaktiven Quecksilberverbindung, aktiv und inaktiv für 2 Kategorien von Patienten, GK für Ganzkörper, Sk/RKn für Skelett und rotes Knochenmark, wobei die für das Knochenmark berechneten Dosiswerte durch ein + gekennzeichnet sind, SD für Schilddrüse.

5 Zusammenfassung und Diskussion

Mit der zunehmenden Verbreitung nuklearmedizinischer Methoden gewinnt die Frage nach der mit einer nuklearmedizinischen Untersuchung verbundenen Strahlenexposition des Patienten und der Allgemeinheit wesentlich an Bedeutung. Eine kritische Gegenüberstellung von Werten der Energiedosis, die für ein und dieselbe Untersuchungsmethode berechnet wurden, läßt teilweise eine erhebliche Diskrepanz der Ergebnisse erkennen. Da Dosismessungen in Organen von Patienten kaum möglich sind, kann die Zuverlässigkeit der Dosiswerte ebenfalls nur auf rechnerischem Wege ermittelt werden. Die erreichten und erreichbaren Grenzen der Genauigkeit von Dosiswerten abzuschätzen, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Zunächst werden die für Dosisberechnungen verwendeten Modelle, Größen und Näherungen vorgestellt. Sie umfassen die physikalisch-mathematischen Dosismodelle, Angaben zur applizierten Aktivität, die kernphysikalischen Daten des Radionuklids, die Qualität des Radiopharmakons sowie die biokinetischen Daten, ihre formale Beschreibung und Möglichkeiten ihrer Ermittlung.

Anschließend wird versucht, allgemein und an Beispielen die mittleren Fehler zu quantifizieren, die aus der Verwendung der zuvor ausführlich diskutierten Modelle, Größen und Näherungen resultieren. Schließlich wird untersucht, wie sich die einzelnen mittleren Fehler zum mittleren Fehler der Energiedosis zusammensetzen.

Das heute weitgehend verbreitete mathematisch-physikalische Dosiskonzept ist durch den Begriff des absorbierten bzw. spezifischen absorbierten Bruchteils gekennzeichnet. Werte dieser Größen für Ganzkörper und Organe des Phantoms eines Standardmenschen sowie für Ganzkörper und einige Organe "geschrumpfter" Phantome, die Kindern der Altersstufen 0, 1, 5, 10 und 15 Jahre entsprechen sollen, sind verfügbar. Sie wurden nach einer Monte-Carlo-Methode, die für Fälle ungenügender statistischer Aussagekraft durch spezielle Verfahren erweitert wurde, sowie nach der build-up-Faktor-Methode

berechnet. Die statistische Güte der berechneten Werte absorbierter bzw. spezifischer absorbierter Bruchteile wird durch ihren mittleren relativen Fehler, auch Variationskoeffizient genannt, beschrieben. Er liegt in der Größenordnung von 1 - 30%, genauer: für absorbierte Bruchteile von Gesamtkörper und Organen auf sich selbst bei 1%, von Gesamtkörper auf die meisten Organe bei 5%, von Gesamtkörper auf die Gonaden bei 10%, von ausgewählten Organen auf die Ovarien bei 10% und auf die Testes bei 30%. Modifizierungen des Phantoms des Standardmenschen — sei es zur Anpassung an Erwachsene unterschiedlicher Konstitution, sei es zur Anpassung an Kinder verschiedener Altersstufen — führen zu einer Änderung des Wertes der absorbierten Bruchteile und damit der Energiedosis in den einzelnen target-Organen.

Die gesamte target-Dosis setzt sich aus mehreren Dosisanteilen aufgrund der Aktivität im target-Organ selbst, in den benachbarten Organen und im Restkörper zusammen, deren Änderung bei den oben genannten Modifizierungen des Standardphantoms unterschiedlichen Gesetzmäßigkeiten folgt. Diese werden im einzelnen beschrieben und durch Angabe von Näherungslösungen ergänzt, deren Güte für ausgewählte Modifizierungen diskutiert wird. Es zeigt sich jedoch, daß man für die gesamte target-Dosis keine zufriedenstellende einfache Näherungslösung — etwa als Funktion der Gesamtkörpermasse — angeben kann.

Um dennoch eine Aussage über die Größenordnung der Änderung der target-Dosis unter den oben beschriebenen Modifizierungen machen zu können, wurden die Änderungsfaktoren für zwei Beispiele mit gegebenen biokinetischen Daten errechnet: Für ^{99m}Tc-Phytat als organspezifisches und ^{99m}Tc-HSA als näherungsweise über den Gesamtkörper homogen verteiltes Radiopharmakon. Diesen Berechnungen zufolge führt die Änderung der Körpergröße des durchschnittlichen Mannes von 174.5 cm um eine Standardabweichung von 3.8% zu einer mittleren Änderung der Organdosis von 20%, für die Testes bis zu 50%. Für das Phantom einer durchschnittlichen Frau von

162.6 cm Körperlänge liegen die Werte der Organdosis im Mittel um etwa 35% höher als für das Standardphantom, in den Ovarien für den Fall einer hohen Aktivitätskonzentration in der Leber sogar um mehr als 100%. Daraus folgt, daß auch die Schaffung eines weiblichen Standardphantoms durchaus sinnvoll wäre. Für die Phantome eines 15-, 5- bzw. 1-jährigen Kindes erhöhen sich die Organdosen im Mittel um den Faktor 1.25, 2.8 und 5, für die Gonaden im Falle einer hohen Aktivitätskonzentration in der Leber um Faktoren von etwa 2, 5 und 14.

Der Versuch einer Verifizierung errechneter absorbierter Bruchteile durch Messungen an Phantomen ist von mehreren Autoren unternommen worden. Für verschiedene Phantome und überwiegend hochenergetische γ-Strahler stimmten Meß- und Rechenergebnisse innerhalb von durchschnittlich ±20% mit teilweise erheblich größeren Abweichungen überein. Der grundsätzlich aussagekräftigere Vergleich zwischen berechneten und an Patienten gemessenen Werten absorbierter Bruchteile ergab für ein ausgewähltes Radiopharmakon (^{99m}Tc-S-Kolloid) und eine spezielle target-Region (Hautareal über der Leber) bei Patienten durchschnittlicher Konstitution eine Übereinstimmung berechneter und gemessener Werte innerhalb eines Bereiches von ±30%.

Auch der Wert der tatsächlich applizierten Aktivität ist mit einem Fehler behaftet, den es zu quantifizieren galt. Aus eigenen Untersuchungen errechnete sich für den Fall intravenöser Verabfolgung von Radiopharmaka ein mittlerer quadratischer Fehler der einzelnen applizierten Aktivität von 9%. Bei oraler Verabfolgung — gemessen am Beispiel des Zweiphasentests mit ^{131}J-Jodid — war der mittlere relative Fehler der tatsächlich applizierten Aktivität mit knapp 3% von gleicher Größenordnung wie die Fehler von Meßgerät und Eichlösung. In Spritze und Kanüle verblieben im Mittel 4.3% der aufgezogenen Aktivität, im Jod-Becher im Mittel 1% der eingefüllten Aktivität.

Die heute für Dosisberechnungen zur Verfügung stehenden kernphysikalischen Daten erscheinen von einer solchen Zuverlässigkeit und Vollständigkeit, daß eine erwähnenswerte Unsicherheit bei Dosisberechnungen von Seiten der physikalischen Daten des Radionuklids kaum mehr anzunehmen ist.

Der Einfluß radioaktiver Verunreinigungen auf die Organdosis wird am Beispiel von ^{99m}Tc-Eluaten untersucht. Aus den Ergebnissen von Messungen an drei ^{99m}Tc-Generatoren unter den Bedingungen der klinischen Routine errechnet sich eine zusätzliche Energiedosis für den Patienten von bis zu 2% durch ^{134}Cs und 0.05% durch ^{60}Co. Radiochemische Verunreinigungen können durch erhöhte Untergrundstrahlung die diagnostische Aussagekraft einer Untersuchung beeinträchtigen und durch Anreicherung in dem untersuchten oder einem anderen Organ zu einer unnötigen Strahlenexposition des Patienten führen. Insbesondere muß bei dosimetrischen Berechnungen für ^{131}J-markierte Radiopharmaka der Anteil des ungebundenen oder bei der Verstoffwechselung freigesetzten ^{131}J-Jodids berücksichtigt werden. Beispielsweise ist bei einem Sequenzszintigramm mit 300 µCi ^{131}J-Hippuran unter der Annahme eines freien ^{131}J-Jodid-Anteils von 5% an der Gesamtaktivität mit einer Energiedosis in der Schilddrüse von 30 rd zu rechnen, sofern die Schilddrüse nicht zuvor durch Perchloratgabe blockiert wurde. Für ^{99m}Tc-markierte Radiopharmaka hat ein freier ^{99m}Tc-Pertechnetat-Anteil nur unwesentlichen Einfluß auf die Organdosis.

Angaben zur Kinetik von Radiopharmaka in Gesamtkörper und Organen gehen häufig auf tierexperimentelle Untersuchungen zurück, da entsprechende Messungen am Menschen kaum oder nur unter großen Schwierigkeiten möglich sind. Für einige Radionuklide wurde in der Literatur die Extrapolation der kumulierten Gesamtkörperaktivität von verschiedenen Tierspezies über das Körpergewicht auf den Menschen gemäß einer Potenzfunktion vorgeschlagen, für die Werte der kumulierten Aktivität in den einzelnen Organen ließ sich jedoch keine derartige Beziehung herstellen. Die Ergebnisse eines

Vergleichs der biokinetischen Daten zweier Radiopharmaka (^{75}Se-Selenmethionin und ^{67}Ga-Citrat), für die relativ vollständige biokinetische Daten aus Untersuchungen an Tieren und Menschen vorliegen, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Eine Extrapolation normierter kumulierter Aktivitäten über das Körpergewicht von Tier auf Mensch ist nicht möglich. Beispielsweise liegen die Werte der normierten kumulierten Aktivität im Gesamtkörper für das Radiopharmakon ^{75}Se-Selenmethionin bei der Ratte um durchschnittlich 40% unter, beim Hund um etwa 40% und beim Kaninchen um knapp 60% über dem entsprechenden Wert für den Menschen. In einigen Fällen stimmen normierte kumulierte Aktivitäten für Gesamtkörper und Organe bei Tier und Mensch innerhalb von ±50% überein, in anderen differieren sie um einen Faktor 2 - 7, in einem Fall (^{75}Se-Selenmethionin, Pankreas, Hund - Mensch) sogar um einen Faktor von 50. Für die betrachteten Radiopharmaka unterscheiden sich allerdings mehr als 2/3 der durchschnittlichen Werte normierter kumulierter Aktivitäten entsprechender Organe bei Tier und Mensch um einen Faktor von weniger als 3.

Diesen Zahlen sind die Schwankungsbreiten von Meßergebnissen an Patientenkollektiven gegenüberzustellen. Für ^{75}Se-Selenmethionin beträgt der mittlere relative Fehler der normierten kumulierten Aktivität im Gesamtkörper 15%, in den Organen durchschnittlich 30% (Bereich 17 - 40%). Im Falle des ^{67}Ga-Citrat liegt der Fehler der normierten kumulierten Aktivität für den Gesamtkörper ebenfalls bei 15%, für die Organe jedoch erheblich höher; kleinster und größter Wert für die einzelnen Organe unterscheiden sich voneinander um einen Faktor von durchschnittlich 20. Dieses Ergebnis ist wohl teilweise damit zu erklären, daß es sich bei den erfaßten Patienten ausschließlich um Tumorpatienten im Finalstadium handelte, die innerhalb eines Zeitraumes von 3 Stunden bis 3 Wochen nach der Applikation verstarben. Es ist zu vermuten, daß die Schwankungsbreite der Werte normierter kumulierter Aktivitäten für ein beliebiges Radiopharmakon und ein durchschnittliches

Patientenkollektiv eher in der Größenordnung der für ^{75}Se-Selenmethionin ermittelten Werte liegt, es sei denn, daß der Funktionszustand einzelner Organe die Biokinetik eines Radiopharmakons erheblich beeinflußt, wie es bei solchen Radiopharmaka der Fall ist, die zur Funktionsdiagnostik beispielsweise der Schilddrüse oder der Nieren eingesetzt werden.

Bei der Ermittlung biokinetischer Daten ergibt sich die Frage nach einer sinnvollen Festsetzung des Zeitraums, über den Retentionsdaten gemessen werden sollen. Für einige ausgewählte Radiopharmaka mit bereits bekannten Retentionsfunktionen wird untersucht, nach welcher Zeit man die Messungen hätte abbrechen können, um unter der Annahme einer nach diesem Zeitpunkt nicht mehr stattfindenden biologischen Elimination Werte der normierten kumulierten Gesamtkörperaktivität zu erhalten, die von den bereits bekannten Werten um maximal 20 bzw. 10% abweichen. Die durchschnittliche erforderliche Meßdauer für die betrachteten Radiopharmaka bei Zulassung einer Überschätzung der normierten kumulierten Aktivität um 10% beträgt weniger als eine physikalische Halbwertzeit, in keinem Fall mehr als das 2-fache der betreffenden physikalischen Halbwertzeit. Vollständige Vernachlässigung der biologischen Elimination führt im Falle der betrachteten ausgewählten Radiopharmaka zu einer Überschätzung der normierten kumulierten Gesamtkörperaktivität um einen Faktor von durchschnittlich 3 (Bereich 1.28 - 7.94), wobei jedoch ^{131}J-Hippuran mit seiner extrem kurzen biologischen Halbwertzeit nicht berücksichtigt wurde.

Eine explizite Berechnung des mittleren Fehlers von Werten der Energiedosis unter Berücksichtigung der mittleren Fehler von applizierter Aktivität, Organmasse, normierter kumulierter Aktivität und absorbiertem Bruchteil konnte nur für ^{75}Se-Selenmethionin durchgeführt werden, da nur für dieses Radiopharmakon Angaben zum Fehler der biokinetischen Daten verfügbar sind. Für den Patienten ergibt sich ein mittlerer Fehler der Gonadendosis von etwa 60% und der Organdosis (hier für die Leber berechnet) von etwa 35%.

Zu diesem Fehler tragen die Fehler der absorbierten Bruchteile unter Berücksichtigung ihrer Übertragung vom mathematischen Phantom auf den realen Patienten mehr bei als die mittleren Fehler der kumulierten Aktivitäten.

Anders liegen die Verhältnisse beim Beispiel ^{67}Ga-Citrat. Die durch eine große Schwankungsbreite gekennzeichneten biokinetischen Daten dieses Radiopharmakons wurden dazu benutzt, jeweils kleinste und größte Dosiswerte für Organe des Standardphantoms zu berechnen. Sie unterscheiden sich vom Mittelwert um einen Faktor von weniger als 2. Auch bei Berücksichtigung der mittleren Fehler der übrigen Größen dürfte diese Fehlerabschätzung gültig sein.

Da für die meisten Radiopharmaka nicht einmal Angaben zur Schwankungsbreite der biokinetischen Daten verfügbar sind, wurden schließlich für 8 ausgewählte Radiopharmaka Dosiswerte zusammengestellt, die zum größten Teil auf eigene Berechnungen auf der Grundlage zuverlässig erscheinender biokinetischer Daten zurückgehen, im übrigen Publikationen des Medical Internal Radiation Dose Committee entnommen sind. Dabei zeigt sich, daß in der überwiegenden Zahl der Fälle die Dosisangaben innerhalb eines durch den Faktor 2 - 3 gekennzeichneten Bereiches um den wahrscheinlichsten Wert streuen, wobei in Einzelfällen erheblich größere Abweichungen auftreten.

Zusammenfassend kann der derzeitige Stand der Dosimetrie inkorporierter radioaktiver Substanzen folgendermaßen beschrieben werden: Im Vergleich zur Ermittlung der Strahlendosis durch externe Strahlenquellen im Bereich der Röntgendiagnostik und der Strahlentherapie ist die Ermittlung der Strahlenexposition von Patienten im Bereich der Nuklearmedizin mit einem vergleichsweise hohen Fehler behaftet: Er liegt für die in der klinischen Routine verwendeten Radiopharmaka in der Größenordnung eines Faktors 2 - 3, für kurzlebige Radionuklide teilweise niedriger, für Radiopharmaka mit unsicherer Kenntnis der Biokinetik wahrscheinlich höher. Am Beispiel des ^{75}Se-Selenmethionin wurde gezeigt, daß durch sorg-

fältige Messungen der Biokinetik eines Radiopharmakons an Patienten deutlich geringere Fehler der Organdosis in der Größenordnung von 35% möglich sind.

Nachdem also die mathematisch-physikalischen Konzepte der Dosisberechnung einen erheblichen Grad an Vollkommenheit erreicht haben, wird die Zuverlässigkeit berechneter Dosiswerte im wesentlichen durch die Güte der zur Verfügung stehenden biokinetischen Daten bestimmt. Diese sind jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch außerordentlich lückenhaft. Daraus ergibt sich die Forderung nach verstärkten Bemühungen um die Zusammenstellung biokinetischer Daten von Radiopharmaka durch Messungen an Patienten, ein Vorhaben, das in Anbetracht des verhältnismäßig kurzen Untersuchungszeitraums pro Patient von einer physikalischen Halbwertzeit weniger aufwendig ist als früher vermutet. Zusätzlich bestünde zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch die Möglichkeit der Erfassung biokinetischer Daten solcher Radiopharmaka, die mit längerlebigen Radionukliden markiert sind und zum Teil noch in der klinischen Routine Verwendung finden.

Man muß sich jedoch der Tatsache bewußt bleiben, daß Dosisberechnungen im allgemeinen für ein homogenes Organphantom unter Vernachlässigung der Ungleichverteilung des Radiopharmakons im Organ durchgeführt werden. Zelluläre Strukturen können aber nach Inkorporation von Radionukliden, die niederenergetische Elektronen emittieren oder beispielsweise kolloidal verteilt vorliegen, einer erheblich höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein, als dies aus der Annahme einer Gleichverteilung des Radionuklids sowie der emittierten und absorbierten Energie resultiert. Von der Art des untersuchten biologischen Effektes wird es abhängen, welchen Weg der Dosisberechnung — den konventionellen oder den mikrodosimetrischen — man zu wählen hat. Für die Zwecke des Strahlenschutzes — Patientenschutz und Ermittlung von Grenzwerten der Körperdosis beruflich Strahlenexponierter — dürfte jedoch auch zukünftig das Konzept der Berechnung von mittleren Organdosen ausreichend sein.

Literatur

Beasley,T.M., H.E.Palmer, W.B.Nelp
Distribution and excretion of Technetium in humans.
Health Phys.12(1966) 1425-1435

Berger,M.J.
Energy deposition in water by photons from point isotropic sources.
mird pamphlet 2, J.Nucl.Med.9, suppl.1(1968)

Blau,M., M.A.Bender
Radiomercury (^{203}Hg) labeled Neohydrin, a new agent for brain tumor localisation.
J.Nucl.Med.3(1962) 83-93

Colard,J.F., W.G.Verly, J.A.Henry, R.R.Boulanger
Fate of the Iodine radioisotopes in the human and estimation of the radiation exposure.
Health Phys.11(1965) 23-35

Desgrez,A., C.Raynaud, C.Kellershohn
La néohydrine ^{197}Hg et la scintigraphie rénale.
Ann.Radiol.7(1964) 723-730

Deus,S.F., J.W.Poston
The development of a mathematical phantom representing a ten-year-old for use in internal dosimetry calculation.
Proc. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge 1976.
HEW Publ.(FDA) 76-8044 (1976) 110-118

Dillman,L.T.
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation.
mird pamphlet 4, J.Nucl.Med.10, suppl.2(1969)

Dillman,L.T.
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation, part 2.
mird pamphlet 6, J.Nucl.Med.11, suppl.4(1970)

Dillman,L.T., F.C.von der Lage
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation-dose estimation.
mird pamphlet 10, J.Nucl.Med.16, suppl.(1975)

European Pharmacopoeia, Vol.III
Maisonneuve S.A., Sainte Ruffine, France (1975)

Fehér,I., L.Koblinger, P.P.Szabó
Internal dose calculations and measurements.
Health Phys.29(1975) 107-109

Ford,M.R., W.S.Snyder, G.G.Warner
Variation of the absorbed fraction with shape and size of the thyroid.
Health Phys.Div.Annu.Progr.Rep.ORNL-5046 (1975) 207-213

French,R.J.
The preparation of a Technetium colloid and an Indium colloid for liver scanning.
Brit.J.Radiol.42(1969) 68-69

Furchner,J.E., G.A.Drake
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
VI. Retention of ^{95}Nb in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.21(1971 b) 173-180

Furchner,J.E., J.E.London, J.S.Wilson
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
IX. Retention of ^{75}Se in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.29(1975) 641-648

Furchner,J.E., C.R.Richmond
Comparative metabolism of radioisotopes in mammals -
II. Retention of ^{131}Iodine by four mammalian species.
Health Phys.9(1963) 277-282

Furchner,J.E., C.R.Richmond, G.A.Drake
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
III. Retention of Manganese-54 in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.12(1966) 1415-1423

Furchner,J.E., C.R.Richmond, G.A.Drake
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
IV. Retention of Silver-110m in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.15(1968) 505-514

Furchner,J.E., C.R.Richmond, G.A.Drake
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
V. Retention of ^{192}Ir in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.20(1971 a) 375-382

Furchner,J.E., C.R.Richmond, G.A.Drake
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
VII. Retention of ^{106}Ru in the mouse, rat, monkey and dog.
Health Phys.21(1971 c) 355-365

Garry,S.M., P.S.Stansbury, J.W.Poston
Measurement of absorbed fractions for photon sources distributed uniformly in various organs of a heterogeneous phantom.
Health Phys.28(1975) 591-597

Glaubitt,D., A.Kaul, P.Koeppe, H.D.Roedler, C.Wesendahl, U.Haberland, E.Marx, H.Schäfer, A.Scherzinger
Kinetic studies in rats for the determination of the radiation dose by ^{67}Ga.
In: International Congress Series No.249 (ISBN 90 219 0155 2) Excerpta Medica, Amsterdam (1972) 535-541

Haas,J.P., K.H.Brod, R.Wolf, K.J.Schmidt
Vergleichende Bestimmung der Leberdurchblutung mit kolloidalem ^{198}Au und einem ^{99m}Tc-S-Kolloid.
In: Radioisotope in der Kreislaufforschung (G.Hoffmann, R.Höfer, eds.), F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart (1968) 237-241

Hardieck,V.
Strahlenexposition des Patienten durch radioaktive Verunreinigungen in Technetium-99m-Eluaten.
Diss.med. FU Berlin (1976)

Herbert,R., W.Kulke, R.T.H.Shepherd
The use of Technetium-99m as a clinical tracer element.
Postgrad.Med.J.41(1965) 656-662

Hilyer,M.J.C., G.S.Hill, G.G.Warner
Dose from photon emitters distributed uniformly in the total body as a function of age.
Health Phys.Div.Annu.Progr.Rep. ORNL-4903 (1973) 119-124

Hilyer,M.J.C., W.S.Snyder, G.G.Warner
Estimates of dose to infants and children from a photon emitter in the lungs.
Health Phys.Div.Annu.Progr.Rep. ORNL-4811 (1972) 91-96

Hwang,J.M.L., R.L.Shoup, J.W.Poston
Mathematical description of a newborn human for use in dosimetry calculations.
Oak Ridge National Laboratory ORNL/TM-5453 (1976 a)

Hwang,J.M.L., R.L.Shoup, G.G.Warner, J.W.Poston
Mathematical description of a one- and five-year old child for use in dosimetry calculations.
Oak Ridge National Laboratory ORNL/TM-5293 (1976 b)

ICRP Publication 17
Protection of the Patient in Radionuclide Investigations.
Pergamon Press, Oxford (1971)

ICRP Publication 23
Report of the Task Group on Reference Man.
Pergamon Press, Oxford (1975)

Jones,J.P., J.Wagner, A.B.Brill
An in-vivo evaluation of standard man model absorbed fractions using ^{99m}Tc-sulfur colloid.
Proc. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge 1976.
HEW Publ.(FDA) 76-8044 (1976) 283-289

Jones,R.M., J.W.Poston, J.L.Hwang, T.D.Jones, G.G.Warner
The development and use of a fifteen year-old equivalent mathematical phantom for internal dose calculations.
Oak Ridge National Laboratory ORNL/TM-5258 (1976)

Kaul,A., K.Oeff, H.D.Roedler, T.Vogelsang
Radiopharmaka - biokinetische Daten und Ergebnisse von Neuberechnungen der Strahlendosis.
Informationsdienst für Nuklearmedizin, Berlin (1973)

Kopp,J.
Theoretische und experimentelle Untersuchungen über das energieabhängige Ansprechvermögen abbildender Detektor-Systeme in der Szintigraphie.
Phys.Diplomarbeit FU Berlin (1977), in Vorbereitung

Kubassi,F.
Verteilungsstudien von ^{99m}Tc-Pertechnetat an Ratten.
Diss.med.FU Berlin (1975)

Lathrop,K.A., R.E.Johnston, M.Blau, E.O.Rothschild
Radiation dose to humans from ^{75}Se-L-Selenomethionine.
mird pamphlet 9, J.Nucl.Med.13, suppl.6 (1972)

Lederer,C.M., J.M.Hollander, I.Perlman
Table of Isotopes.
John Wiley and sons, New York (1967)

Loevinger,R., M.Berman
A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides.
mird pamphlet 1, J.Nucl.Med.9, suppl.1 (1968)

Mei,D.N.H., P.S.Stansbury, G.G.Warner, J.W.Poston
Measurements of absorbed fractions as a function of source organ size for selected source organs in a heterogeneous phantom.
Oak Ridge National Laboratory ORNL/TM-4916 (1975)

Miller,J.P.
Radiopharmaceutical toxicology and dosimetry.
In: Radioisotope in Pharmakologie und klinischer Biochemie (G.Hoffmann, R.Höfer, eds.), F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart (1968) 29-35

mird dose estimate report no.1
Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{75}Se-L-selenomethionine.
J.Nucl.Med.14(1973) 49

mird dose estimate report no.2
Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{66}Ga-, ^{67}Ga-, ^{68}Ga-, and ^{72}Ga-citrate.
J.Nucl.Med.14(1973) 755

mird dose estimate report no.3
Summary of current radiation dose estimates to humans with various liver condition from ^{99m}Tc-sulfur colloid.
J.Nucl.Med.16(1975) 108 A

mird dose estimate report no.4
Summary of current radiation dose estimates to humans with various liver conditions from ^{198}Au-colloidal gold.
J.Nucl.Med.16(1975) 173

mird dose estimate report no.5
Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{126}I, ^{130}I, ^{131}I, and ^{132}I as sodium iodide.
J.Nucl.Med.16(1975) 857

mird dose estimate report no.6
Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{197}Hg- and ^{203}Hg-labeled chlormerodrin.
J.Nucl.Med.16(1975) 1095

mird dose estimate report no.7
Summary of current radiation dose estimates to humans from ^{123}I, ^{124}I, ^{126}I, ^{130}I, and ^{131}I as sodium rose bengal.
J.Nucl.Med.16(1975) 1214

mird dose estimate report no.8
Summary of current radiation dose estimates to normal humans from ^{99m}Tc as sodium pertechnetate.
J.Nucl.Med.17(1976) 74

Nelson,B., R.L.Hayes, C.L.Edwards, R.M.Kniseley, G.A.Andrews
Distribution of Gallium in human tissues after intravenous administration.
J.Nucl.Med.13(1972) 92-100

Nuclear Data Sheets, Section B
Academic Press, New York

Oberhausen,E., H.Muth
Ganzkörperbelastung bei Verabreichung von ^{131}J.
Technischer Bericht 1968
Institut für Biophysik der Universität des Saarlandes,
Homburg (Saar)

Pavel,D.
Letter to the Editor.
J.Nucl.Med.8(1967) 697-698

Pope,R.A.
Whole body counter in routine tests of hyperthyroidism
using Iodine-131.
Acta Radiol.4(1966) 187-208

Poston,J.W.
The effects of body and organ size on absorbed dose:
there is no standard patient.
Proc. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge 1976.
HEW Publ.(FDA) 76-8044 (1976) 92-109

Raynaud,C., A.Desgrez, C.Kellershohn
Exploration rénale à l'aide de la Néohydrine et du bichlorure
de Mercure marqués aux Mercures radioactifs Hg-197 et Hg-203.
In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd.5
(K.Fellinger, R.Höfer, eds.), Urban & Schwarzenberg, München
(1963) 317-345

Reba,R.C., J.G.McAfee, H.N.Wagner
Radiomercury-labeled Chlormerodrin for in vivo uptake studies
and scintillation scanning of unilateral renal lesions
associated with hypertension.
Medicine 42 (1962) 269-295

Reddy,A.R., A.Nagaratnam, A.Kaul, V.Haase
Microdosimetry of internal emitters: A necessity?
Proc. Radiopharmaceutical Dosimetry Symposium, Oak Ridge 1976.
HEW Publ.(FDA) 76-8044 (1976) 174-185

Richmond,C.R., J.E.Furchner, G.A.Trafton, W.H.Langham
Comparative metabolism of radionuclides in mammals -
I. Uptake and retention of orally administered ^{65}Zn by
four mammalian species.
Health Phys.8(1962) 481-489

Roedler,H.D.
Strahlenbelastung durch Radiopharmaka - Entwicklung eines mathematischen Dosiskonzepts und Ergebnisse von Neuberechnungen der Energiedosis.
Diss.rer.nat. FU Berlin (1974)

Roedler,H.D., A.Kaul, W.Berner, P.Koeppe, D.Glaubitt
Development of an extended formalism for internal dose calculation and practical application to several biologically distributed radioelements.
Proc. Assessment of Radioactive Contamination in Man, Stockholm 1971. IAEA, Wien (1972) 515-541

Root,S.W., G.A.Andrews, R.M.Kniseley, M.P.Tyor
The distribution and radiation effects of intravenously administered colloidal ^{198}Au in man.
Cancer 7 (1954) 856-866

Saunders,M.G., D.M.Taylor, M.F.Cottrall, N.G.Trott
Comparative studies of the distribution and dosimetry of radioactive materials, particularly Gallium-67, in rat and man.
Proc. 2nd Congress of the European Society for Radiology, Amsterdam 1971

Snyder,W.S.
Dosimetry of internal emitters for population exposure.
Proc. Symp.Population Exposures, Health Physics Society (1974) 235-250

Snyder,W.S., H.L.Fisher, M.R.Ford, G.G.Warner
Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon sources uniformly distributed in various organs of a heterogeneous phantom.
mird pamphlet 5, J.Nucl.Med.10, suppl.3 (1969)

Snyder,W.S., M.R.Ford
Estimates of dose rate to gonads of infants and children from a photon emitter in various organs of the body.
Health Phys.Div.Annu.Progr.Rep. ORNL-4903 (1973) 125-129

Snyder,W.S., M.R.Ford, G.G.Warner
Estimates of absorbed fractions for photon emitters within the body.
Health Phys.Div.Annu.Progr.Rep. ORNL-4811 (1972) 86-90

Snyder,W.S., M.R.Ford, G.G.Warner, S.B.Watson
A tabulation of dose equivalent per microcurie-day for source and target organs of an adult for various radionuclides. Part 1 (1974), Part 2 (1975).
Oak Ridge National Laboratory ORNL-5000

Sodee,D.B., L.Renerts, G.Hill, B.Distefano
Dosimetry of Selenomethionine Se-75 for pancreatic scanning.
Nucleonics 23 (1965) 78-81

Stara,J.F., N.S.Nelson, R.J.Della Rosa, L.K.Bustad
Comparative metabolism of radionuclides in mammals: A review.
Health Phys.20(1971) 113-137

Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)
Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen vom 13.10.1976.
König-Industrieverlag GmbH , München (1976)

Watson,E.E., R.J.Cloutier, W.D.Gibbs
Whole-body retention of ^{67}Ga-citrate.
J.Nucl.Med.14(1973) 840-842

Wellman,H.N., J.G.Kereiakes, B.M.Branson
Total- and partial-body counting of children for radiopharmaceutical dosimetry data.
In: Medical Radionuclides: Radiation Dose and Effects
(R.J.Cloutier, C.L.Edwards, W.S.Snyder, eds.)
AEC Symp.Series 20 (1970) 133-155

Wolf,R.
Die Strahlenbelastung in der nuklearmedizinischen Diagnostik unter normalen und pathologischen Bedingungen, Grundlagen und Ergebnisse.
In: Deutscher Röntgenkongreß (Baden-Baden 1967)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968) 214-222

Yamaguchi,H., Y.Kato, A.Shiragai
The transformation method for the mird absorbed fractions as applied to various physiques.
Phys.Med.Biol.20(1975) 593-601

Zuidema,G.D., M.Kirsh, J.C.Turcotte, W.D.Gaisford, W.Powers, R.S.Kowalczyk
Pancreatic uptake of ^{75}Se-Selenmethionine.
Ann.Surg.158(1963) 894-897

Herrn Prof.Dr.A.Kaul danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, seine stete Unterstützung und Kritik.

Desgleichen gilt mein Dank Frl.G.Witzke für das Anfertigen der Zeichnungen und nicht zuletzt meiner Frau, Traute Roedler-Vogelsang, für ihre vielfache Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name		Hans Detlev Roedler, Dr.rer.nat.
Geburtstag		18.9.1943
Geburtsort		Groß Schmograu, Kreis Wohlau, Schlesien
Vater		Fritz Roedler, Prof.Dr.-Ing.
Mutter		Liselotte Roedler, geb.Holtzmann
Ehefrau		Traute Roedler-Vogelsang, geb.Vogelsang
Heirat		17.5.1974
Tochter		Marie-Louise, geb.19.2.1976
Schulen	1949-1952	Grundschule, Borgsdorf bei Berlin
	1952-1955	Schadowschule, Berlin-Zehlendorf
	1955-1961	Arndt-Gymnasium, Berlin-Dahlem
	1961	Abitur unter Befreiung von der mündlichen Prüfung
Studien	1961-1968	Musik, Städt.Konservatorium Berlin
	1968	Künstlerische Abschlußprüfung Urteil: mit Auszeichnung
	1963-1969	Physik, FU Berlin
	1965	Diplom-Vorprüfung Urteil: sehr gut
	1969	Diplom-Hauptprüfung Urteil: sehr gut
	1969-1975	Medizin, FU Berlin
	1969	Naturwissenschaftliche Vorprüfung Urteil: sehr gut
	1971	Ärztliche Vorprüfung Urteil: gut
	1974	Promotion zum Dr.rer.nat. am Zentralinstitut für Biochemie und Biophysik Urteil: summa cum laude
	1975	Medizinisches Staatsexamen Urteil: gut
	1975-1976	Medizinalassistentenzeit Klinikum Steglitz der FU Berlin: Innere Medizin, Radiologie, Klinische Chemie Behring-Krankenhaus, Berlin-Zehlendorf: Chirurgie
	1976	Approbation als Arzt
Beruf	seit 1976	Wissenschaftlicher Assistent in der Abteilung für Nuklearmedizin der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin